Зміст

Contents

МЕДИЧНІ НАУКИ		
Огляди літератури		
Гірняк І. І. Структурна організація жовчних проток за умов патології	9	***Hirniak I. I.*** The Structural Bile Ducts Organization in the Pathological Conditions
Маракушин Д. І., Чернобай Л. В., Ісаєва І. М., Кармазіна І. С., Ващук М. А., Алексеєнко Р. В., Булиніна О. Д., Зеленська Г. М. Функціональні резерви організму як показник ефективності регуляторних процесів, що забезпечують адаптацію організму до дії факторів навколишнього середовища	21	***Marakushin D. I., Chernobay L. V., Isaeva I. M., Karmazina I. S., Vashchuk M. A., Alekseenko R. V., Bulinina A. D., Zelenskaya G. M.*** Functional Body Reserves as an Indicator of the Regulatory Processes Effectiveness ensuring the Body Adaptation to the Environmental Factors
Хареба Г. Г., Лісовий В. М., Щукін Д. В. Оцінка складності органозберігаючої хірургії пухлин нирок, системи та шкали нефрометрії	29	***Khareba G. G., Lesovoy V. N., Schukin D. V.*** Assessment of Complexity of Organ preserving Surgery of Kidney Tumors, Systems and Scales of Nephrometry
Експериментальна медицина і морфологія		
Гармаш О. В. Морфологічні зміни в зачатках зубів та в тканинах, що їх оточують, у новонароджених щурів із експериментально змодельованою макросомією	37	***Garmash O. V.*** Morphological Changes in Tooth Germs and Surrounding Tissues in Newborn Rats with Experimentally Induced Macrosomia
Дудченко Є. С., Ткач Г. Ф., Муравський Д. В., Максимова О. С., Даниленко М. І. Гістологічна структура регенерату довгих трубчастих кісток скелета за умов впливу на організм хронічної гіперглікемії	45	***Dudchenko Y. S., Tkach G. F., Muravskyi D. V., Maksymova O. S., Danilenko M. I.*** Histological Structure of the Regenerate of Long Tube Bones of the Skeleton under the Influence of Chronic Hyperglycemia
Єлисеєва І. В., Ждамарова Л. А., Білозерський В. І., Колпак С. А., Балак О. А. Вивчення динаміки фагоцитарної активності нейтрофілів після повторних щеплень лабораторних тварин експериментальним дифтерійним бактеріальним антигенним	50	***Yelyseyeva I., Zhdamarova L., Belozerskii V., Kolpak S., Balak O.*** Dynamics of Neutrophiles Phagocitary Activity after Repeated Vaccinations of Laboratory Animals by Experimental Diphtheriae Bacterial Antigen Drug
Мар'єнко Н. І., Степаненко О. Ю. Листок як структурна одиниця мозочка людини	56	***Maryenko N. I., Stepanenko O. Yu.*** Folium as a Structural Unit of the Human Cerebellum
Матешук-Вацеба Л. Р., Іванків Я. Т., Подолюк М. В. Ультраструктурна організація м'язової оболонки шийки матки при тривалому впливі опіоїду в експерименті	62	***Mateshuk-Vatseba L. R., Ivankiv Ya. T. Podolyuk M. V.*** Ultrastructural Organization of the Cervix Muscular Layer in White Laboratory Rats under Long-Term Opioid Influence
Полстяной А. О. Варіантна анатомія під'язикової кістки людини на антропологічному матеріалі могильника салтівської культури у с. Нова (Червона) Гусарівка	67	***Polstyanoi A. A.*** Variant Anatomy of the Human Hyoid Bone on the Anthropological Materials from the Saltovo-Mayaki Culture Grave Field near Nova (Chervona) Gusarovka Village
Потапов С. М., Галата Д. І., Плітень О. М. Імуногістохімічна оцінка проліферативно-апоптотичних процесів в ембріональному раку яєчка	72	***Potapov S. M., Galata D. I., Pliten O. M.*** Immunohistochemical Characteristics of Proliferative and Apoptotic Processes in Testicular Embryonal Carcinoma

Ртайл Р. А. Гістоморфометричний аналіз різних фаз регенерації скелетної мускулатури щурів після нанесення механічної травми	79	***Rtail R. A.*** Histomorphometric Analysis of Different Phases of Skeletal Muscle Regeneration after Mechanical Injury
Селюкова Н. Ю. Вплив фетоплацентарної недостатності на стан плодів в залежності від віку матері	85	***Seliukova N. Yu.*** The Influence of Phetoplacental Failure on the State of the Fetus depending on the Age of the Mother
Шарапова О. М. Формоутворення сперматозоїдів в процесі дії електромагнітного поля	91	***Sharapova O. M.*** Sperm Shaping during the Electromagnetic Field Action
Клінічна медицина		
Бек Н. С., Радченко О. М., Оленич Л. В. Особливості метаболічних факторів кардіоваскулярного ризику у пацієнтів з есенціальною артеріальною гіпертензією залежно від маси тіла та статі	96	***Bek N. S., Radchenko O. M., Olenych L. V.*** Peculiarities of Metabolic Factors of Cardiovascular Risk in Essential Hypertension Patients depending on Body Weight and Gender
Бодня А. И., Сухин Ю. В. Ошибки и осложнения при лечении больных с повреждениями заднего отдела стопы	103	***Bodnya A. I., Sukhin U. V.*** Errors and Complications in Treatment of Patients with Posterior Foot Injuries
Ждан В. М., Іваницький І. В., Катеренчук О. І. Показники жорсткості менісків колінних суглобів за даними зсувнохвильової еластометрії в залежності від наявності синдрому доброякісної гіпермобільності суглобів	110	***Zhdan V. M., Ivanitskii I. V., Katerenchuk A. I.*** Knee Meniscus Stiffness Indicators according to Shear-Wave Elastometry Data depending on the Presence of Benign Joint Hypermobility Syndrome
Копиця М. П., Кутя І. М., Гільова Я. В. Роль однонуклеотидного поліморфізму G634C гена ВЕФР-А у хворих з гострим інфарктом міокарда в найближчий та віддалений періоди	115	***Kopytsa N. P., Kutya I. N., Hilova Ya. V.*** The Role of Mononucleotide G634c VEGF-A Gene Polymorphism in Patients with Myocardial Infarction in Acute and Remote Periods
Королюк О. Я. Особливості клінічних проявів та ускладнень у хворих на ішемічну хворобу серця з метаболічним синдромом у залежності від рівня тригліцеридів крові	125	***Korolyuk O. Ya.*** Peculiarities of Clinical Presentations and Long–Term Complications in Patients with Coronary Artery Disease and Metabolic Syndrome, depending on their Serum Triglyceride Levels
Кочина М. Л., Ковтун Н. М. Результати моделювання напружено-деформованого стану рогівки ока за патології екстраокулярних м'язів	135	***Kochina M. L., Kovtun N. M.*** Results of Modeling the Stress–Strain State of the Eye Cornea with Extraocular Muscles Pathology
Лобанов І. Ю. Особливості клінічного вмісту алкогольної залежності, що має початок у підлітковому віці	143	***Lobanov I. Yu.*** Peculiarities of the Clinical Content of Alcohol Addiction Beginning in Adolescent Age
Муратова Т. М., Храмцов Д. М., Стоянов О. М., Андрющенко Є. О., Котов С. А. Рання інкрементальна мобілізація в практиці нейрореабілітації при ішемічному інсульті	149	***Muratova T., Khramtsov D., Stoyanov O., Andryushchenko E., Kotov S.*** Early Incremental Mobilization in the Practice of Neurorehabilitation of Ischemic Stroke
Невойт Г. В. Біоімпендансна оцінка складу тіла як доцільний сучасний біофізичний інструментальний метод об'єктивного обстеження пацієнтів терапевтичного профілю і функціонально здорових осіб	156	***Nevoit G. V.*** Bioimpendance Assessment of Body Composition as an Appropriate Modern Biophysical Instrumental Method for an Objective Examination of Therapeutic Profile Patients and Functionally Healthy Individuals

Немцова В. Д. Вплив левотироксину на стан ендотеліальної дисфункції у пацієнтів з поєднаним перебігом артеріальної гіпертензії, цукрового діабету 2 типу та субклінічного гіпотиреозу	161	***Nemtsova V. D.*** The Effect of Levothyroxine on the State of Endothelial Dysfunction in Patients with a Combined Course of Arterial Hypertension, Type 2 Diabetes Mellitus and Subclinical Hypothyroidism
Немченко О. О., Шикула Р. Г., Панас М. І., Тимчук І. В., Панас М. А. Протимікробна терапія за умов *Helicobacter pylori* -інфекції	167	***Nemchenko O. O., Shykula R. G., Panas M. I., Tymchuk I. V., Panas M. A.*** Antimicrobial Therapy in Conditions of *Helicobacter Pylori*–Infection
Пісоцька Л. А., Гетман М. Г., Сімонова Т. А., Писаревська О. В., Опрятная Т. О. Гострий моноцитарний лейкоз	172	***Pesotskaya L., Getman M., Simonova T., Pisarevskaya O., Opriatnaya T.*** Acute Monocitary Leukosis
Просоленко К. О. Показники оксидативного стресу та антиоксидантної активності при коморбідності неалкогольної жирової хвороби печінки та артеріальної гіпертензії	179	***Prosolenko K. O.*** Indicators of Oxidative Stress and Antioxidant Activity in the Comorbidity of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease and Arterial Hypertension
Рішко М. В., Данча Н. Є., Чендей Т. В., Раточка Я. Г. Стан надання медичної допомоги при гострому коронарному синдромі жителям гірських регіонів Закарпаття	187	***Rishko M. V., Dancha N. Y., Chendey T. V., Ratochka Ya. H.*** The State of Medical Assistance for Acute Coronary Syndrome in the Inhabitants of the Transcarpathian Mountain Regions
Сірчак Є. С., Грига В. І., Петричко О. І., Олексик О. Т., Пічкар Й. І. Дисфункція ендотелію та дисбіоз кишечника у хворих на неалкогольний стеатогепатит та цукровий діабет 2 типу	192	***Sirchak Ye. S., Griga V. I., Petrichko O. I., Oleksyk O. T., Pichkar Yo. I.*** Endothelial Dysfunction and Intestinal Dysbiosis in Patients with Non-Alcoholic Steatohepatitis and Type 2 Diabetes Mellitus
Сірчак Є. С., Пацкун С. В. Порівняльна оцінка ефективності використання прокінетиків у лікуванні пацієнтів з хронічним гастритом та цукровим діабетом 2 типу	199	***Sirchak Y. S., Patskun S. V.*** Comparative Evaluation of the Prokinetics Efficiency in the Treatment of Patients with Chronic Gastritis and Diabetes Mellitus 2 Type
Strelkova M. I., Senatorova G. S. Features of Phenotypic Manifestations, Anamnesis, Connective Tissue Metabolism among Children on the Background of Acute Bronchitis	204	***Стрєлкова М. І., Сенаторова Г. С.*** Особливості фенотипічних проявів, анамнезу та метаболізму сполучної тканини у дітей на тлі гострого бронхіту
Танцура Л. М., Пилипець О. Ю., Танцура Є. О., Третьяков Д. В. Дослідження зв'язку поліморфізмів генів системи цитохрому Р450 та перебігу резистентних епілепсій у дітей (клініко–фармакогенетичне співставлення)	210	***Tantsura L. M., Pylypets O. Yu., Tantsura Ye. O., Tretiakov D. V.*** Investigation of Connection of Polymorphism Genes of the Cytochrome P450 System and the Course of Resistant Epilepsy in Children (Clinical–Pharmacogenetic Comparison)
Тимошенко Г. Ю. Вплив тривалості цукрового діабету 2 типу на активність фактору росту фібробластів 19 у хворих із супутньою біліарною патологією	219	***Tymoshenko G. Yu.*** The Influence of the Duration of Type 2 Diabetes Mellitus on the Activity of Fibroblast Growth Factor-19 in Patients with Concomitant Biliary Pathology
Філіпюк А. Л., Зенін В. В. Ризик виникнення гострих судинних ускладнень у пацієнтів з кальцинозом аортального клапана та ішемічною хворобою серця	225	***Filipyuk A. L., Zenin V. V.*** Risk of Acute Vascular Complications in Patients with Calcinosis of Aortic Valve and Ischemic Heart Disease

Харченко Л. Б., Плиска О. І., Груша М. М., Шкробанець І. Д. Визначення гостроти зору та контрастної чутливості в різних вікових групах школярів	230	***Kharchenko L., Plyska O., Grusha M., Shkrobanets I.*** Definition of Visual Acuity and Contrast Sensitivity in Different Age Groups of Schoolchildren
Шумко Г. І., Шупер В. О., Трефаненко І. В., Рева Т. В. Оцінка факторів впливу на рівень прихильності до лікування у осіб хворих на бронхіальну астму	236	***Shumko H. I., Shuper V. A., Trefanenko I. V., Reva T. V.*** Assessment of the Factors Effecting on the Level of Adherence to Treatment in Patients with Bronchial Asthma
Гігієна та екологія		
Білецька Е. М., Калінічева В. В., Онул Н. М. Біомоніторінг вмісту свинцю у кістковій тканині мешканців екологоконтрастних територій Дніпропетровської області	241	***Biletska E. M., Kalinicheva V. V., Onul N. M.*** Biomonitoring of Lead Content in Bone Tissue of Residents of Ecological Contrast Territories of Dnepropetrovsk Region
Zemlyakova T. D., Holovkova T. A., Antonova O. V. Using Chronobiological Approach for Assessing the Students Health Status for the Purpose its Preserving	246	***Землякова Т. Д., Головкова Т. А., Антонова О. В.*** Застосування хронобіологічного підходу щодо оцінки стану здоров'я студентів з метою його збереження
Калиниченко І. О., Колесник А. С., Щапова А. Ю. Стан здоров'я дітей 6-10 років у динаміці навчання у початковій школі	250	***Kalynychenko I. O., Kolesnyk A. S., Shchapova A. Y.*** Health Status of 6–10 Year Old Children in the Dynamics of Study at Primary School
Інформаційні технології в медицині		
Кобзарь Т. А., Гонтарь Т. М., Крячок Т. В., Семихова Е. С., Веткина З. В. Самооценка здоровья с использованием метода обобщённых оценок	256	***Kobzar' T. A., Gontar' T. M., Kryachok T. V., Semikhova E. S., Vetkina Z. V.*** Health Self–Evaluation Using The Generalized Evaluation Method
Стоматологія		
Білобров Р. В. Визначення оптимальних індивідуальних параметрів суцільнолитих штифтово-куксових конструкцій за допомогою комп´ютерної програми при лікуванні пацієнтів з дефектами твердих тканин зубів	263	***Bilobrov R. V.*** Determining the Optimal Individual Parameters of Solid Cast Pin-Stump Structures Using a Computer Program in the Treatment of Patients with Defects in Hard Tooth Tissue
Назарян Р. С., Фоменко Ю. В., Щеблыкина Н. А., Колесова Т. А., Голик Н. В., Шаповалова А. С. Клиническая оценка методики ирригации корневого канала как важного этапа при консервативном лечении зубов со значительными деструктивными изменениями в периапикальных тканях	269	***Nazaryan R. S., Fomenko Yu. V., ScheblykinaN. A., KolesovaT. A., Golik N. V., Shapovalova A. S.*** Clinical Evaluation of the Root Channel Irrigation Method as an Important Stage in Conservative Treatment of Teeth with Significant Destructive Changes in Periapical Tissues
Янішен І. В., Сідорова О. В. Визначення показників міцності адгезії склоіономерних цементів для постійної фіксації до твердих тканин опорних зубів	277	***Yanishen I. V., Sidorova O. V.*** Determination of Strength Adhesion Indicators of Glass-Ionomer Cement for Permanent Fixation of Hard Tissues
Фізична терапія та ерготерапія		
Данищук А. Т. Стан склепінчастого апарату стопи спортсменів таеквон-до 7-14 років з плоскостопістю	281	***Danyschuk A. T.*** Condition of the Foot Arch in 7–14 Year–old Takewon–do Sportsmen with Flatfoot

Наконечна С. П., Данищук А. Т., Дума З. В., Баскевич О. В. Фізична терапія при функціональних порушеннях постави і склепінчастого апарату стопи у студентів першого курсу	287	***Nakonechnaya S. P., Danyshchuk A. T., Duma Z. V., Baskevich O. V.*** Physical Therapy in Functional Disorders of Posture and the Foot Valve in First-Year Students
Панченко О. А., Єрмішев О. В., Заварзіна А. Р. Ефективність застосування загальної екстремальної аерокріотерапії в лікуванні дисциркуляторної енцефалопатії	294	***Panchenko O. A., Ermishev O. V., Zavarzina A. R.*** Effectiveness of the Application of General Extreme Aerocryotherapy in Treatment of Dyscirculatory Encephalopathy
Дискусії		
Жданюк Ю. И., Такташов Г. С., Гомозова Е. А., Грона Н. В., Супрун А. А. Клинические и иммунологические особенности вторичного иммунодефицита у жителей Донецкой области, вынужденно переселенных из зоны военных действий	299	***Zhdanyuk Yu., Taktashov G., Gomozova E., Grona N., Suprun A.*** Clinical and Immunological Features of Secondary Immunodeficiency in the Forced Inhabitants of Donetsk Region Displaced from the Military Operations Area
Kyselova A. A., Kravtsova E. S., Mishchenko D. O., Chernishova E. R. The Relationship between Mindfulness Meditation and Depression	304	***Кисельова А. А., Кравцова Є. С., Міщенко Д. О., Чернишова К. Р.*** Зв'язок між медитацією та депресією
Погляд на проблему		
Волкогон А. Д., Гарбузова В. Ю., Атаман О. В. Зв'язок генетичного поліморфізму довгої некодуючої РНК *MALAT1* із метастазуванням раку сечового міхура	308	***Volkogon A. D., Harbuzova V. Yu., Ataman A. V.*** The Relation between Genetic Polymorphism of Long Non-Coding RNA *Malat1* and Bladder Cancer Metastasis
Гуманітарні питання медицини і проблеми викладання у вищій школі		
Мерецький В. М., Мерецька І. В., Редько С. В. Раціональне застосування лікарських засобів: значення клінічної фармакології	313	***Meretskyi V., Meretska I., Redko S.*** Rational Use of Drugs: the Value of Clinical Pharmacology
Шастун Н. П., Кальбус О. І., Макаров С. О., Букрєєва Ю. В. Особливості формування науково-дослідницького потенціалу у студентів вищих медичних закладів в умовах інноваційних технологій	317	***Shastun N., Kalbus O., Makarov S., Bukreiva Y.*** Features of Research Potential Formation in Students of Higher Medical Institutions in Conditions of Innovative Technologies
БІОЛОГІЧНІ НАУКИ		
Єрмішев О. В. Особливості вікової вегетології чоловіків молодого та середнього віку	322	***Yermishev O. V.*** Peculiarities of Age Vegetology of Men in Young and Middle Age
Заікіна Г. Л. Особливості нейродинамічних властивостей у школярів з різною інтенсивністю інформаційної та рухової активності	330	***Zaikina A. L.*** Features of Neurodynamic Properties in Schoolchildren with Information and Motor Activity of Different Intensity
Кучменко О. Б., Петрюк С. Є., Мхітарян Л. С., Дроботько Т. Ф., Мостов'як М. П. Біохімічні показники крові студентів в передсесійному періоді навчання	336	***Kuchmenko O., Petryuk S., Mkhitaryan L., Drobotko T., Mostovyak M.*** Biochemical Blood Parameters of Students in the Pre-Exam Period of Study

Lanovenko Olena, Fomina Julia The Frequency and Structure of Congenital Malformations in Rural Populations of Southern Ukraine and the Role of Genetic and Demographic Factors in their Distribution	343	***Лановенко О. Г., Фоміна Ю.*** Частота і структура вроджених вад розвитку в сільських популяціях півдня України і роль генетичних та демографічних чинників у їхньому поширенні
Латіна Г. О. Гігієнічна оцінка харчового статусу учнів середнього шкільного віку	348	***Latina A. A.*** Hygienic Assessment of Nutritional Status in Adolescents
Поліщук А. О., Дроздовська С. Б., Гончаров С. В., Досенко В. Є. Рівень експресії довгих некодуючих РНК при тривалій та довготривалій адаптації у відповідь на фізичне навантаження	354	***Polishchuk A. O., Drozdovska S. B., Goncharov S. V., Dosenko V. E.*** Expression of Long Non-Coding RNAs in Long-term Adaptation to Intense Physical Training
Хоменко І. В., Бумейстер В. І. Морфологічна структура щитоподібної залози за умов реадаптації після моделювання клітинного зневоднення	360	***Khomenko I. V., Boomeister V. I.*** Morphological Structure of the Thyroid Gland in Conditions of Re-adaptation after Cellular Dehydration Modeling

МЕДИЧНІ НАУКИ

ОГЛЯДИ ЛІТЕРАТУРИ

DOI: 10.26693/jmbs05.01.009
УДК 611.367:616.367

Гірняк І. І.

СТРУКТУРНА ОРГАНІЗАЦІЯ ЖОВЧНИХ ПРОТОК ЗА УМОВ ПАТОЛОГІЇ

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Україна

lvatseba@gmail.com

У статті наведено результати опрацювання даних сучасної фахової літератури щодо актуальної проблеми медицини – морфологічного стану внутрішньо– та позапечінкових жовчних проток за умов патології гепатобіліарної системи, адже саме від збереження структурної організації жовчних проток залежить здоров'я основної «фабрики» організму – печінки. Пошкодження епітелію слизової оболонки жовчних проток, зумовлене аутоімунним дисбалансом, вірусною чи бактеріальною інфекцією, токсичними речовинами чи аномаліями розвитку, призводить до важких структурних змін печінки, обумовлюючи високу смертність. Особливу увагу дослідники зосереджують на терапевтичному та хірургічному лікуванні патології жовчних проток. Кількість оперативних втручань на жовчних протоках за останні 10 років зросла на 56 % (близько 4100 оперативних втручань у рік), при цьому післяопераційна летальність складає 2,1 %.

Метою дослідження було проаналізувати відомості наукової літератури щодо морфологічних особливостей жовчних проток за умов впливу ендо– та екзопатогенних чинників.

Матеріал дослідження – внутрішньо– та позапечінкові жовчні протоки при гострому та хронічному холангіті, холєдохолітіазі, непрохідності жовчних проток, ішемії, цукровому діабеті, медикаментозно–індукованих ураженнях жовчних проток. Методи дослідження: гістологічні, електронномікроскопічні, біохімічні, імуно–гістохімічні, 3D (тривимірної) конфокальної візуалізації, комп'ютерної томографії, магнітно–резонансної холангіографії.

Глибокі морфологічні зміни структурної організації як позапечінкових, так і внутрішньопечінкових жовчних проток за умов перебігу різних патологічних процесів, негативний ефект застосування медикаментів, прогресуюче руйнування жовчних проток, пов'язане із застосуванням наркотичних середників створюють сьогодні не тільки серйозну медичну та соціальну, але й економічну проблему, яка вимагає подальшого всебічного вивчення і пошуку шляхів вирішення.

Ключові слова: жовчні протоки, структура, патологічні стани.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Стаття є частиною планової науково–дослідної роботи кафедр нормальної анатомії та оперативної хірургії з топографічною анатомією Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького «Структурна організація, ангіоархітектоніка та антропометричні особливості органів у внітрішньо– та позаутробному розвитку за умов впливу екзо– та ендопатогенних факторів», № державної реєстрації 0115U000041.

Вступ. Від стану жовчних шляхів залежить здоров'я основної «фабрики» організму – печінки [1, 2]. Пошкодження епітелію слизової оболонки жовчних проток, зумовлене аутоімунним дисбалансом, вірусною чи бактеріальною інфекцією, токсичними речовинами чи аномаліями розвитку, призводить до важких структурних змін печінки, обумовлюючи високу смертність [3]. Особливу увагу дослідники зосереджують на терапевтичному та хірургічному лікуванні патології жовчних проток (гострий та хронічний холангіт [4, 5], гнійний холангіт і холєдохолітіаз [6–11], непрохідність жовчних проток [12]). Кількість оперативних втручань на жовчних

протоках за останні 10 років зросла на 56 % (близько 4100 оперативних втручань у рік), при цьому післяопераційна летальність складає 2,1 % [13].

В останні роки істотно підвищилось значення медикаментозно–індукованих уражень печінки та внутрішньопечінкових жовчних проток [14, 15, 16]. Негативний ефект застосування медикаментів створює сьогодні не тільки серйозну медичну та соціальну, але й економічну проблему. З метою отримання анельгезуючого ефекту у пацієнтів із гострим холециститом чи гострим холангітом застосовують опіоїди [17], зокрема морфін [18]. Описано швидко прогресуюче руйнування внутрішньопечінкових жовчних проток, пов'язане із застосуванням наркотичних середників, вплив опіоїду кетаміну на жовчні шляхи [19, 20].

Метою дослідження було проаналізувати відомості наукової літератури щодо морфологічних особливостей жовчних проток за умов впливу ендо– та екзопатогенних чинників.

Матеріал дослідження – внутрішньо– та позапечінкові жовчні шляхи при гострому та хронічному холангіті, холєдохолітіазі, непрохідності жовчних проток, ішемії, цукровому діабеті, медикаментозно–індукованих ураженнях жовчних проток. **Методи** дослідження: гістологічні, електронномікроскопічні, біохімічні, імуно–гістохімічні, 3D (тривимірної) конфокальної візуалізації, комп'ютерної томографії, магнітно–резонансної холангіографії.

Кількість захворювань жовчовивідних шляхів невпинно зростає, особливо у людей похилого та старечого віку [21, 22]. В останні роки все частіше трапляється дилатація внутрішньопечінкових і позапечінкових жовчних проток [23]. Страждають частіше жінки, співвідношення жінок і чоловіків становить 4:1, середній вік пацієнтів складає 37 років [24]. Сьогодні відомо 5 типів цієї патології: веретеноподібні або мішкоподібні розширення позапечінкових жовчних проток при нормальних внутрішньопечінкових жовчних протоках; прості дивертикули внутрішньо– або позапечінкових жовчних проток; розширення внутрішньодванадцятипалої частини спільної жовчної протоки (холедохоцелє); декілька розширених внутрішньопечінкових і позапечінкових жовчних проток; кістозна дилатація внутрішньопечінкових жовчних проток (хвороба Каролі). Причиною виникнення дилатації жовчних проток може бути обструкція жовчної протоки, порушення розвитку жовчних проток, високе з'єднання спільної жовчної протоки з підшлунковою протокою. При дилатації жовчної протоки спостерігається фіброз, гіаліноз, повнокров'я судин, дифузна або вогнищева інфільтрація нейтрофілами стінки протоки, просвіт спільної жовчної протоки містить глинистоподібну масу та дрібні конкременти. Описано також кістозну трансформацію жовчних проток [25].

В експерименті доведено, що пошкодження м'язової оболонки жовчної протоки, рівно ж як і накладання лігатури на спільну жовчну протоку, призводить до розвитку цирозу печінки [26, 27] і навіть гепатоцелюлярного раку [28, 29]. У щурів після накладання лігатури на спільну жовчну протоку спостерігали значне відкладення колагену, портальний фіброз, навколопротоковий набряк, лімфоцитарне запалення, розширення усіх жовчних проток, сліпе закінчення дрібних жовчних проток, холестаз (жовчні корки), підвищений системний окислювальний стрес і фіброз печінки, що в кінці кінців призводить до цирозу печінки [30, 31]. Диметиларгінін є конкурентним інгібітором синтази оксиду азоту, який може зменшувати синтез оксиду азоту. Щури з лігатурою спільної жовчної протоки мають вищі рівні в плазмі крові диметиларгініну, що може бути обумовлено підвищенням кількості метилтрансферази–1 і зниженою експресією диметиламіногідролази. В експериментальних тварин також виявлено ураження нирок і мозку, що характеризуються підвищеними концентраціями диметиларгініну в тканинах. Отже, спостерігається підвищення рівня його в плазмі крові та пошкодження декількох органів. Блокування жовчних проток призводить до накопичення в печінці жовчних кислот, солей жовчних кислот, а високі концентрації жовчних кислот індукують низку генетичних змін у гепатоцитах [32]. Особливо важливим, на думку автора, є взаємозв'язок блокування жовчних проток та змін імунної системи. Холестаз зумовлює імуно–опосередкований оксидантний стрес, нейтрофіли виконують свою цитотоксичну роль, найперше, внаслідок генерації активних форм кисню («стерильне запалення») [33]. За допомогою 3D (тривимірної) конфокальної візуалізації на моделі холестазу в мишей вивчали деструктивні та компенсаторні зміни міжчасточкових жовчних проток [34]. Вимірювали діаметр міжчасточкових проток, їхню звивистість, об'єм, кількість відгалужень, площу поверхні слизової оболонки. Було визначено також швидкість проліферації холангіоцитів за допомогою автоматизованого аналізу сканувань яскравих полів. На думку авторів, збільшення діаметра поперечного перерізу міжчасточкових проток є діагностичною ознакою ушкодження, обструкції біліарного дерева. До компенсаторних процесів автори відносять проліферацію холангіоцитів, яка зумовлює гофрування поверхні слизової оболонки стінки протоки, що призводить до збільшення площі її поверхні в 5 разів, а також розгалуження жовчних проток, утворення петель між ними. Проліферація холангіоцитів координується регуляцією низки

пептидів, деякі з яких проявляють стимулюючу дію, а деякі мають інгібуючу дію на проліферацію холангіоцитів. Посилена проліферація холангіоцитів після перев'язки спільної жовчної протоки пов'язана з підвищеною експресією рецептора секретину, трансмембранного регулятора фіброзу [35]. Секретин збільшував експресію білків, які є ключовими у регулювання секреції проток. У контрольних щурів секретин підвищує проліферацію жовчних проток. Описано три типи проліферації холангіоцитів: 1) тип I або «типова» проліферація – це гіперпластична реакція, що полягає у збільшенні кількості внутрішньопечінкових жовчних проток, холангіоцити, що проліферують, утворюють диференційовані трубчасті структури з чітким просвітом (трапляється при холангіті); 2) тип II або «атипова» проліферація – внутрішньопечінкові протоки проліферують (поширюються) в перипортальні ділянки, в прилеглу паренхіму печінки, що призводить до утворення неправильних і звивистих структур, які не мають чіткого просвіту, не є функціонально ефективними (трапляється при некрозі печінки, цирозі печінки); 3) тип III – проліферація овальної клітини – ранні стадії канцерогенезу, коли відбувається утворення дезорганізованих структур зі зміною архітектоніки всієї паренхіми печінки.

Вроджена атрезія жовчних проток є рідкісним захворюванням (трапляється з частотою 1:8000–1:15000 живих новонароджених) з мало відомою етіологією та непередбачувальним результатом, навіть якщо своєчасно діагностовано [36, 37]. Біліарна атрезія (атрезія жовчної протоки) вважається однозначним показом для трансплантації печінки у дітей. Найчастіше це захворювання невідомої етіології впливає на позапечінкові жовчні протоки новонароджених. Нещодавно описано токсин білітрезону, який дає можливість створення моделі біліарної атрезії у мишей. Метою дослідження було визначення структурних змін холангіоцитів, викликаних білітрезоном, які в кінцевому підсумку призводять до фіброзу позапечінкових жовчних проток і біліарної атрезії. Холангіоцити мишей в тривимірній (3D) культурі позапечінкових жовчних проток обробляли білітрезоном і сполуками, що регулюють глутатіон. Вивчили вплив білітрезону на холангіоцити в 3D–культурі. Виявили, що білітрезон викликає порушення полярності холангіоцитів і втрату цілісності моношару. Клітини, оброблені білітрезоном, володіли підвищеною проникністю, що доведено витіканням родаміну впродовж 5 годин, порівняно з необробленими клітинами, які зберігали родамін довше 12 годин. У жовчних протоках, оброблених токсином, спостерігали обструкцію просвіту з підвищеним субепітеліальним забарвленням для α–гладком'язового актину і колагену, що відповідає фіброзу. Для морфологічної діагностики біліарної атрезії прийнято брати до уваги стадії фіброзу, конфігурацію жовчних проток, стан їхніх стінок [38, 39]. Для визначення стадії фіброзу використовували модифікації методів Баттса–Людвіга системи Шуера [38]. Стадія проліферації жовчних проток – жовчні протоки визначаються чітко, добре видно їхній просвіт, протоки оточені сполучною тканиною (1–2 жовчні протоки на портальний тракт); легка стадія фіброзу – від 3 до 5 жовчних проток на портальний тракт; середня (виражена) стадія фіброзу – більше 5 проток на портальний тракт. Автор пропонує визначати співвідношення зовнішнього діаметра міжчасточкових жовчних проток до ширини портального тракту (міжчасточкової сполучної тканини). Портальний набряк строми характеризується його розширенням. Спостерігали розшарування стінки жовчних проток, вакуалізацію цитоплазми, некроз холангіоцитів, поліморфізм їхніх ядер. Для характеристики обструкції позапечінкових жовчних проток брали до уваги наявність жовчних корків у жовчних протоках і проточну реакцію (прохідність жовчних проток і швидкість плину жовчі). Жовчні корки в жовчних протоках і набряк портальної строми були стовідсотковими гістологічними ознаками міліарної обструкції. З метою вивчення морфо–функціональних змін печінки після декомпресії жовчних проток та відновлення функціонального стану органа моделювали обтураційну жовтяницю шляхом перев'язки 56 білим щурам спільної жовчної протоки [40, 41]. Забір матеріалу проводили через 3, 24, 48 та 72 год. з моменту декомпресії жовчних проток. Зміни тканин печінки мали дистрофічно–деструктивний характер і залежали від тривалості обтураційної жовтяниці. Одним з найчастіших проявів захворювань жовчних проток є їх стриктури або стенози, які супроводжуються синдромом механічної жовтяниці [42]. Розроблено алгоритм покрокової диференціальної діагностики вроджених холестатичних хвороб у дітей [43, 44, 45]. Диференційовано міліарну атрезію, спадкову тирозинемію 1 типу, синдром Алахілля (поєднання внутрішньопечінкового холестазу, неонатальної жовтяниці та гепатомегалії, а також при цьому можуть бути вади розвитку серця, скелета, нирок та очей), прогресуючий внутрішньопечінковий холестаз. Холестаз у дитячому віці є важкою патологією, яка часто призводить до смерті дитини. При холесатичних захворюваннях порушується секреція та транспорт жовчних пігментів [28].

Внутрішньопечінковий холангіолітіаз переважно є вторинним проявом стенозуючого пошкодження жовчних проток [47, 48]. У патогенезі розвитку холедохолітіазу поряд з порушенням відтоку жовчі та приєднанням вторинної мікрофлори велике

значення відіграє хронічне пошкодження стінки спільної жовчної протоки. Саме чинник альтерації стінки як запальним процесом, так і міграцією конкрементів у просвіті спільної жовчної протоки призводить до якісних та кількісних перетворень структури її основної складової частини – колагенових волокон [49], розвивається біліарна непрохідність [50].

Встановлено, що структурні компоненти жовчних проток реагують на стан печінки [51]. Реакція жовчних проток може бути дифузною або перисептальною. Зокрема, визначення експресії імуно–гістохімічного маркера СК19 дозволило з'ясувати, що при вірусному гепатиті С реакція жовчних проток виражена і виявлена по периферії сполучнотканинних перегородок, а при алкогольному та неалкогольному стеатогепатиті імуно–гістохімічне дослідження показало менше виражену реакцію жовчних проток, але реакція була дифузною.

Холангіт (запалення жовчної протоки) сьогодні набуває статусу самостійної проблеми [52]. У патогенезі запалення жовчних проток потенційно можуть брати участь клітини–природні кілери Т. Клітини–природні кілери Т є підвидом лімфоцитів, які реагують на ліпідні антигени, представлені основним комплексом гістосумісної І–подібної молекули. Ці клітини мають функціональні ознаки як адаптивних, так і вроджених імунних клітин і здатні швидко виділяти цитокіни, можуть відігравати як захисну, так і патогенну роль в аутоімунних захворюваннях. Епітеліальні клітини слизової оболонки жовчних проток можуть слугувати антигенами для активації клітин природного кілера Т. Жовчні протоки розширюються, розвивається холестаз, навколо жовчних проток – лімфоцитарні інфільтрати. В основі запалення жовчної протоки (холангіту) лежить, переважно, стаз жовчі, який призводить до її згущення, сладжу і подальшого інфікування [53], або, навпаки, гостре запалення жовчних проток (холангіт) зумовлює порушення відтоку жовчі [54]. Запальний процес розповсюджується на всі розгалуження жовчних проток, включно із жовчними канальцями, в яких жовч безпосередньо контактує з печінковою клітиною (гепатоцитом), що зумовлює утворення дефекту в захисному шарі клітинної мембрани. Фібрин, жовчний сладж і прогресуюча дилатація жовчних канальців сприяють порушенню дренажу. Автори слушно зауважив, що міліарна гіпертензія порушує мікроциркуляцію крові в паренхімі печінки. У праці наведено основні варіанти холангітів: асептичні холангіти, до яких відносяться аутоімунний холангіт (при первинному міліарному цирозі або аутоімунні холангіопатії) і склерозуючий холангіт (первинний, вторинний, ішемічний, еозинофільний та ятрогенний) та септичні холангіти, до яких відносяться гнійний, рецидивуючий і бактеріальний вторинний склерозуючий. Модель аутоімунного холангіту створювали шляхом імунізації мишей син генним білком жовчної протоки, спостерігали запальну інфільтрацію навколо жовчних проток, апоптоз холангіоцитів, холестаз, фіброз та цироз печінки [55]. Клінічні, лабораторні дослідження, результати комп'ютерної томографії та магнітно–резонансної холангіографії забезпечують системний підхід до диференціальної діагностики склерозуючого холангіту [56, 57]. До типових холангіографічних особливостей первинного склерозуючого холангіту відносять дифузні, мультифокальні короткі сегментарні стриктури і незначну дилатацію жовчних проток [58]. Якщо фіброз прогресує, жовчні протоки погано візуалізуються на магнітно–резонансній холангіограмі, мають вигляд «обрізаного дерева», у 27 % випадків виявлено також дивертикули жовчних проток. Автор описує також «волохаті» або «вузлові» форми жовчних проток, мультифокальне потовщення їхніх стінок. Для правильного встановлення діагнозу, активності і перспективи перебігу захворювання пацієнтам з первинним склерозуючим холангітом пропонується застосовувати непрямі сироваткові маркери [59]. Для вторинного склерозуючого холангіту характерним є інфільтрація навколо міжчасточкових проток, портальний набряк, руйнування захисних механізмів холангіоцитів (детергентні властивості гідрофобних жовчних кислот руйнують ліпідну мембрану холангіоцитів), пошкодження епітелію слизової оболонки стінки жовчних проток, запально–дегенеративні зміни в жовчних протоках, фіброз, потовщення стінок внутрішньо– і позапечінкових жовчних проток, безперервні довгі стриктури жовчних проток з передстенозними розширеннями, холестаз, формування каменів у просвітах жовчних проток, множинні дефекти заповнення жовчних проток, жовчні інфаркти [60]. При ішемічному холангіті спостерігається десквамація епітелію слизової оболонки жовчної протоки, формування каменів, дилатація жовчних проток, некроз охоплює усю товщу стінки жовчної протоки, аж до потрапляння жовчі в паренхіму печінки, на пізніх термінах ішемічного холангіту розвиваються вогнищеві або дифузні фіброзні стриктури. Еозинофільний склерозуючий холангіт характеризується щільною трансмуральною еозинофільною інфільтрацією, потовщенням м'язової оболонки стінки жовчних проток, фіброзом підсерозної основи, дифузна стриктура жовчних проток. Таким чином, склерозуючий холангіт залишається однією з невирішених проблем сучасної гастроентерології, характеризується деструктивним запаленням і фіброзуванням внутрішньо– і позапечінкових жовчних проток з появою ділянок їхнього стенозування, облітерації,

мішкоподібної дилатації, внаслідок чого розвивається цироз печінки [61, 62]. У клініці часто застосовується термін «стенозуючий холангіт». Патогенез вказаного захворювання залишається суперечливим. Сьогодні існує теорія бактеріальної чи вірусної інфекції, а також розглядають холангіт як аутоімунний процес. Вважають, що токсини викликають посилене потрапляння в печінку імунокомпетентних поліморфноядерних лейкоцитів (нейтрофілів), що супроводжується підвищеною експресією прозапальних цитокінінів – інтерлейкінів 1, 6, 8 та ін., підвищенням синтезу простагландинів, тромбоксану і лейкотрієнів, які сприяють розвитку перихолангіту. Для розвитку холангіту можуть мати значення гідрофобні і ліпофільні жовчні кислоти – літохолева і дезоксихолева, які здатні викликати деструкцію епітелію жовчних проток з накопиченням вільних радикалів кисню – продуктів перекисного окиснення ліпідів, які зумовлюють процес активації каспаз і зростання процесів апоптозу клітин епітелію жовчних проток. Численні дослідження останніх років указують на значне порушення білкового обміну і важливу роль переокисного окиснення ліпідів клітинних мембран при холангітах, а ураження гепатоцитів при цьому призводить до активації і накопичення продуктів переокисного окиснення ліпідів, що сприяє посиленню ендотоксикозу [63]. Запропоновано цікавий спосіб виявлення зв'язку між кістозними утворами печінки і внутрішньопечінковими жовчними протоками [64]. Автори показали, що при проведенні фіброгастродуоденоскопії з одночасним введенням через траспечінковий дренаж збагаченого озоном розчину 1% метиленового синього з'являється забарвлений розчин у великому сосочку дванадцятипалої кишки, що свідчить про зв'язок між кістозними утворами печінки і внутрішньопечінковими жовчними протоками.

Гістологічне дослідження печінки та внутрішньопечінкових жовчних проток при експериментальному діабеті 2 типу показало наявність виражених структурно–дистрофічних змін організації гепатоцитів, що зумовлює порушення продукції та відтоку жовчі [65]. Описано розширення просвітів жовчних канальців, стінку яких утворюють гепатоцити. Порушення прооксидантно–антиоксидантної рівноваги у крові та гомогенатах печінки експериментальних тварин із розвитком оксидативного стресу, розлад метаболічних процесів зумовлює зміни морфофункціонального стану печінки. Порушена балкова організація гепатоцитів, гіаліново–крапельна, гідропічна білкова та дрібнокрапельна жирова дистрофія. У цитоплазмі клітин відмічали зменшення вмісту глікогену, в деяких часточках глікоген виявляли лише в цитоплазмі поодиноких клітин. Жирові включення в цитоплазмі гепатоцитів мали вигляд дрібних і великих крапель. Розміри клітин різко зростали, контури їх змінювалися, міжклітинні контакти порушувалися, частина клітин гинули, про що свідчила наявність детриту та вогнищевої лімфо–гістіоцитарної інфільтрації. В окремих клітинах на тлі деструктивних змін цитоплазми гепатоцитів спостерігали ядра з ознаками каріопікнозу та каріолізису. Проте наявність двоядерних клітин свідчили про регенеративну активність гепатоцитів.

Подібні структурні зміни паренхіми печінки та внутрішньопечінкових жовчних проток спостерігали і при хронічній алкогольній інтоксикації. За умов хронічної алкогольної інтоксикації в експерименті розвивається ушкодження печінки, основою якого є некротично–дистрофічні зміни з переважанням жирової та білкової паренхіматозної дистрофії [66, 67]. Результати проведених досліджень на 120 нелінійних білих щурах показали розвиток структурних змін з порушенням часточкової будови паренхіми печінки. На відміну від контрольних тварин, гепатоцити яких були переважно однакових розмірів, зі збереженими міжклітинними контактами, в експериментальних тварин внаслідок тривалого впливу алкоголю гепатоцити перебували в стані виразної дрібнокрапельної, вогнищевої великокрапельної жирової та паренхіматозної білкової гідропічної дистрофії, деякі з них були деформованими, з нечіткими контурами. Гепатоцити збільшувалися, переважно внаслідок деформації просвітлених ядер та цитоплазматичних включень. Судини портальних трактів були значно розширеними, повнокровними (просвіт судин заповнений еритроцитами). Порушення кровообігу призводило до розвитку периваскулярного набряку, який у поєднанні з лімфо– та гістіоцитарною інфільтрацією поширювався по стромі. Автор відмічає також посилення синтезу колагенових волокон у периваскулярних та парадуктальних зонах. Свідченням посилення регенераторної активності автор вважає появу двоядерних гепатоцитів.

За умов ішемії жовчних канальців та печінки, викликаної перев'язкою власної печінкової артерії в експерименті (гемодинаміку власне печінкової артерії спостерігали за допомогою кольорового допплерівського ультразвуку, морфологічні зміни жовчних канальців та гепатоцитів вивчали методом електронної мікроскопії) спостерігали набряк холангіоцитів і гепатоцитів, їх апоптоз, пошкодження мікроворсинок, жовчні тромби [68], відкладання гомогенної аморфної блідо–рожевої речовини між печінковими балками, пошкодження балкової будови часточки, білкову та жирову дистрофію гепатоцитів з ознаками деформації (стоншення до повної їх атрофії) або некроз гепатоцитів із розростанням

сполучної тканини, розширення портальних трактів, у стромі – лімфоцитарну інфільтрацію [69]. Ішемічна реперфузія власної печінкової артерії індукує пошкодження жовчних проток також шляхом зміни експресії ангіогенних факторів. Після 30–хвилинної оклюзії власне печінкової артерії спостерігали апоптоз холангіоцитів та зростання експресії ангіогенних факторів.

В останні роки істотно підвищилось значення медикаментозно–індукованих уражень печінки та внутрішньопечінкових жовчних проток [70, 71]. Проявами медикаментозного пошкодження печінки та внутрішньопечінкових проток є дистрофія гепатоцитів аж до некрозу, мітохондріальні цитопатії (як гепатоцитів, так і холангіоцитів), стеатоз (макро– і мікровезикулярний), холестаз. Механізм мітохондріальної токсичності обумовлений блокадою ферментів дихального ланцюга мітохондрій. Мітохондріальна цитопатія може бути наслідком безпосередньої дії інгібіції ферментів дихального ланцюга, а також опосередкованої через зниження продукції АТФ. Вільні жирні кислоти перестають метаболізуватися, порушення аеробного окиснення призводить до накопичення лактату, вільних радикалів. Токсичні метаболіти виводяться жовчю і пошкоджують епітелій жовчних канальців. Порушення функцій мітохондрій супроводжується вираженим порушенням гомеостазу – розвитком гіперамоніемії, лактат–ацидозу, гіперглікемії, приєднанням диспепсичних явищ, синдрому полінейропатії, а також стеатогепатиту, холангіопатії (холестаз у між часточкових протоках). До адаптаційних змін відносять гіперплазію гладкої ендоплазматичної сітки та відкладення пігменту в клітинах печінки та жовчних проток. Холестаз, індукований лікарським засобом, може бути діагностичною проблемою через велику диференціальну діагностику, варіабельність клінічної картини та відсутність серологічних біомаркерів, пов'язаних з цим станом. Клінічна картина індукованого лікарським засобом холестазу включає «м'який» холестаз, холестатичний гепатит, вторинний склерозуючий холангіт і синдром зникнення жовчних проток. Смертність внаслідок холестазу сягає 10%, і, таким чином, швидке розпізнавання і знешкодження агента, що порушує відплив жовчі, має важливе значення. Було визначено кілька факторів ризику для індукованого лікарським засобом холестазу, включаючи старший вік, генетичні детермінанти та властивості деяких лікарських засобів.

Все частіше у фаховій літературі трапляються повідомлення про злоякісні новоутворення жовчних проток [72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80]. Пошкодження епітелію жовчних проток і обструкція потоку жовчі збільшує трансформацію холангіоцитів, що, в свою чергу, може лежати в основі патогенезу холангіокарциноми [81, 82, 83, 84]. У лабораторних щурів при дослідженні канцерогенезу встановлено морфологічні стадії формування холангіокарциноми. Процес канцерогенезу можна, на думку авторів, розділити на три морфологічні стадії. Ранні стадії канцерогенезу (від 5 до 9 тижнів) включали проліферацію овальних клітин. Овальні клітини розглядаються авторами як клітини–попередники холангіоцитів, овальні клітини розширюються і диференціюються в холангіоцити. У нормальних клітинах рецептор епідермального фактора росту експресується на відносно низьких рівнях. Гіперекспресія, тобто підвищена активність рецептора епідермального фактора росту є ключовою характеристикою агресивності пухлини і поганого прогнозу. Овальні клітини мали овальні ядра і мало цитоплазми. Жовчні протоки були оточені щільною стромою, яка містила багато фібробластів, було виявлено атипові холангіоцити. У середній стадії канцерогенезу розвивається холангіофіброз, а також цироз печінки навколо жовчних проток. Заключна стадія полягала у появі злоякісних вузликів у печінці. Аденоми внутрішньопечінкових жовчних проток – досить рідкісне захворювання, яке називають ще хамартомами і прижиттєво діагностують лише в 1,3% випадків [85, 86]. Автор описав цитопатологічні, гістологічні та імуногістохімічні особливості епітеліальних клітин слизової оболонки внутрішньопечінкових жовчних проток при їх аденомі: епітеліальні клітини містили пінисту цитоплазму, ексцентрично розташовані гіперхромні округло–яйцеподібні ядра. Спостерігали значне збільшення кількості лімфоцитів і нейтрофілів. Клітини пухлини розташовувалися невеликими групами або навіть поодинокими клітинами. Всередині пухлини було виявлено ділянки фіброзу. Фарбування PAS підкреслювало базальну мембрану, що оточувала вогнища клітин пухлини з інтрацитоплазматичними гранулами. Описано рідкісний випадок патології внутрішньопечінкових жовчних проток у 62–річної жінки – синдром гострого зникнення жовчних канальців (до 60%) [87]. Такий синдром трапляється при лімфомі Ходжкіна, а також як наслідок зловживання лікарськими засобами (антибіотики, ібупрофен, протигрибкові препарати).

Заключення. Глибокі морфологічні зміни структурної організації як позапечінкових, так і внутрішньопечінкових жовчних проток за умов перебігу різних патологічних процесів, негативний ефект застосування медикаментів, прогресуюче руйнування жовчних проток, пов'язане із застосуванням наркотичних середників створюють сьогодні не тільки серйозну медичну та соціальну, але й економічну проблему, яка вимагає подальшого всебічного вивчення і пошуку шляхів вирішення.

Література

1. Giusto M, Barberi L, Di Sario F, Rizzuto E, Nicoletti C, Ascenzi F, et al. Skeletal muscle myopenia in mice model of bile duct ligation and carbon tetrachloride-induced liver cirrhosis. *Physiol Rep*. 2017; 5(7): e13153. PMID: 28364027. PMCID: PMC5392502. doi: 10.14814/phy2.13153
2. Sheen JM, Chen YC, Tain YL, Huang LT. Increased Circulatory Asymmetric Dimethylarginine and Multiple Organ Failure: Bile Duct Ligation in Rat as a Model. *Int J Mol Sci*. 2014; 15(3): 3989–4006. PMID: 24603538. PMCID: PMC3975379. doi: 10.3390/ijms15033989
3. Hatano R, Akiyama K, Tamura A, Hosogi S, Marunaka Y, Caplan MJ, et al. Knockdown of Ezrin Causes Intrahepatic Cholestasis by the Dysregulation of Bile Fluidity in the Bile Duct Epithelium in Mice. *Hepatology.* 2015; 61(5): PMID: 25311759. PMCID: PMC6083834.. 1660–71. doi: 10.1002/hep.27565
4. Godlevskyy AI, Savolyuk SI, Losyev VO. Diagnostyka stupenya ryzyku vynyknennya nespromozhnosti biliodygestyvny kh anastomoziv (BDA) v umovakh gostrogo kholangitu [Diagnosis of the degree of risk of failure of biliary digestive anastomoses (BDA) in conditions of acute cholangitis]. *Zbirnyk naukovykh prat's spivrobitnykiv NMAPO im PL Shupyka*. 2015; 24 (1): 33–9. [Ukrainian]
5. Eum YO, Park JK, Chun J, Lee SH, Ryu JK, Kim YT, Yoon YB, et al. Non–surgical treatment of post–surgical bile duct injury: Clinical implications and outcomes. *World J Gastroenterol*. 2014; 20(22): 6924–31. PMID: 24944484. PMCID: PMC4051933. doi: 10.3748/wjg.v20.i22.6924
6. Alyeva EA, Ysaev GB. Puty predotvrashchenyya porazhenyya podzheludochnoy zhelezy na fone gnoynogo kholangyta y kholedokholytyaza, oslozhnennykh obturatsyonnoy zheltukhoy: algorytm dyagnostyky y lechenyya [Ways to prevent damage to the pancreas on the background of purulent cholangitis and choledocholithiasis complicated by obstructive jaundice: an algorithm for diagnosis and treatment]. *Klinichna khirurgiya*. 2014; 5: 35–7. [Russian]
7. Ivanitskyy AI. *Khirurgichna taktyka likuvannya poshkodzhen zhovchnykh protok pry laparoskopichniy kholetsystektomiyi v zalezhnosti vid terminiv yikh diagnostyky* [Surgical tactics of treatment of damages of bilious ducts at laparoscopic cholecystectomy depending on terms of their diagnostics]. Abstr. PhDr. (Med.). Kyiv: Nats. in–t khirurgiyi ta transplantologiyi im OO Shalimova; 2017. 24 p. [Ukrainian]
8. Kashtalyan MA, Kolotvin AO, Pavlishyn VV, Kvasnyevskyy OA. Cposoby obrobky kuksy mikhurovoyi protoky y arteriyi pid chas laparoskopichnoyi kholetsystektomiyi u khvorykh na gepatyty ta tsyrozy pechinky [Methods for treating bladder duct and artery stump during laparoscopic cholecystectomy in patients with hepatitis and cirrhosis]. *Shpytalna khirurgiya*. 2015; 3: 87–8. [Ukrainian]
9. Cho HJ, Jwa HJ, Kim KS, Gang DY, Kim JY. Urosodeoxycholic Acid Therapy in a Child with Trimethoprim–Sulfamethoxazole–induced Vanishing Bile Duct Syndrome. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr.* 2013; 16(4): 273–8. PMID: 24511525. PMCID: PMC3915726. doi: 10.5223/pghn.2013.16.4.273
10. Gudnason HO, Björnsson ES. Secondary sclerosing cholangitis in critically ill patients:current perspectives. *Clin Exp Gastroenterol*. 2017; 10: 105–11. PMID: 28694703. PMCID: PMC5491618. doi:10.2147/CEG.S115518.
11. Waisbourd–Zinman O, Koh H, Tsai S, Lavrut PM, Dang C, Zhao X, et al. The toxin biliatresone causes mouse extrahepatic cholangiocyte damage and fibrosis via decreased glutathione and SOX17. *Hepatology.* 2016; 64(3): 880–93. PMID: 27081925. PMCID: PMC4992464. doi: 10.1002/hep.28599
12. Zhou CG1 Wei BJ, Gao K, Dai DK, Zhai RY. Successful treatment of complex cholangiolithiasis following orthotopic liver transplantation with interventional radiology. *World J Gastroenterol*. 2015; 21(6): 2000–4. PMID: 25684970. PMCID: PMC4323481. doi: 10.3748/wjg.v21.i6.2000
13. Skums AV, Petrushenko VV, Grebenyuk DI, Ivanitskyy AI. Struktura khirurgichnykh vtruchan pry zastarilykh yatrogennykh poshkodzhennyakh pozapechinkovykh zhovchnykh protok [Structure of surgical interventions at outdated iatrogenic lesions of extrahepatic bile ducts]. *Visnyk morfologiyi*. 2017; 23(1): 70–3. [Ukrainian]
14. Grytsko RYu, Zadorozhnyy AM, Gerasun OB, Pinyazhko OR, Ivankiv OL, Orfin AYa, et al. Gepatotoksychnist likiv [Hepatotoxicity of drugs]. *Gepatologiya*. 2014; 2: 17–28. [Ukrainian]
15. Gubergrits NB, Fomenko PG, Golubova OO, Byelyayeva NV. Ratsionalnyy vybir ingibitora protonnoyi pompy dlya likuvannya khronichnogo pankreatytu u poyednanni z medykamentoznymy urazhennyamy pechinky. Chastyna 1. Vykhidnyy stan pidshlunkovoyi zalozy ta pechinky, metabolichnogo gomeostazu. Yakist zhyttya khvorykh z poyednanoyu patologiyeyu [The rational choice of a proton pump inhibitor for the treatment of chronic pancreatitis in combination with medical lesions of the liver. Part 1. Baseline of pancreas and liver, metabolic homeostasis. Quality of life of patients with combined pathology]. *Suchasna gastroenterologiya*. 2016; 1: 63–81. [Ukrainian]
16. Zhuravlova LV, Shekhovtsova YuO. Medykamentozno–indukovani urazhennya pechinky: taktyka diagnostyky i likuvannya [Drug–induced liver lesions: tactics for diagnosis and treatment]. *Suchasna gastroenterologiya*. 2018; 1(99): 47–52. [Ukrainian]
17. Tkach SM. Sovremennye podkhody k lechenyyu bolevogo syndroma bylyarnogo y pankreatycheskogo geneza [Modern approaches to the treatment of pain of biliary and pancreatic genesis]. *Novosty medytsyny y farmatsyy.* 2015; 4: 11–7. [Russian]
18. Farnia MR, Babaei R, Shirani F, Momeni M, Hajimaghsoudi M, Vahidi E, et al. Analgesic effect of paracetamol combined with low–dose morphine versus morphine alone on patients with biliary colic:a double blind, randomized controlled trial. *World J Emerg Med*. 2016; 7(1): 25–9. PMID: 27006734. PMCID: PMC4786494. doi: 10.5847/wjem.j.1920–8642.2016.01.004

19. Al–Nowfal A, Al–Abed YA. Chronic biliary colic associated with ketamine abuse. *Int Med Case Rep J*. 2016; 9: 135–7. PMID: 27330331. PMCID: PMC4898409. doi: 10.2147/IMCRJ.S100648
20. Sundaram V, Björnsson ES. Drug–induced cholestasis. *Hepatol Commun*. 2017; 1(8): 726–35. PMID: 29404489. PMCID: PMC5678916. doi: 10.1002/hep4.1088
21. Malakhova YG, Shklyaev AE, Utkyn YYu. Ostryy kholangyt, oslozhnennyy bylyarnym sepsysom: klynycheskyy sluchay s blagopryyatnym yskhodom [Acute cholangitis complicated by biliary sepsis: a clinical case with a favorable outcome]. *Arkhyv vnutrenney medytsyny*. 2016; 4(30): 65–9. [Russian]
22. DeAngelis C, Marietti M, Bruno M, Pellicano R, Rizzetto M. Endoscopic ultrasound in common bile duct dilatation with normal liver enzymes. *World J Gastrointest Endosc*. 2015 Jul 10; 7(8): 799–805. PMID: 26191344. PMCID: PMC4501970. doi: 10.4253/wjge.v7.i8.799
23. Kozak IO. Kistozna dylyatatsiya vnutrishnopechinkovykh ta pozapechinkovykh zhovchnykh protok [Cystic dilatation of intrahepatic and extrahepatic bile ducts]. *Visnyk morfologiyi*. 2016; 22(1): 191–19 [Ukrainian]
24. Kochevenko OS. Klinichni ta patomorfologichni zminy v organakh i tkanynakh shchuriv pid vplyvom karbendazymu [Clinical and pathomorphological changes in the organs and tissues of rats under the influence of carbendazim]. *Naukovyy visnyk Lvivskogo natsionalnogo universytetu veterynarnoyi medytsyny ta biotekhnologiy im Gzhytskogo.* 2014; 16(2): 175–9. [Ukrainian]
25. Stepanova YuA, Koroleva AA, Yonkyn DA, Shurakova AB, Solodynyna EN, Vyshnevskyy VA. Kystoznaya transformatsyya zhelchnykh protokov: dyfferentsyalnaya dyagnostyka na etapakh khyrurgycheskogo lechenyya [Cystic transformation of the bile ducts: differential diagnosis at the stages of surgical treatment]. *Annaly khyrurgycheskoy gepatologyy*. 2017; 22(2): 94–103. [Russian]
26. Sheen JM, Chen YC, Hsu MH, Tain YL, Huang YH, Tiao MM, et al. Melatonin Alleviates Liver Apoptosis in Bile Duct Ligation Young Rats. *Int J Mol Sci*. 2016; 17(8): 1365. PMID: 27556445. PMCID: PMC5000760. doi: 10.3390/ijms17081365
27. Walch JD, Nedungadi TP, Cunningham JT. ANG II receptor subtype 1a gene knockdown in the subfornical organ prevents increased drinking behavior in bile duct–ligated rats. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2014; 307(6): R597–R607. PMID: 25009217. PMCID: PMC4166751. doi: 10.1152/ajpregu.00163.2014
28. Abshagen K, König M, Hoppe A, Müller I, Ebert M, Weng H, Holzhütter HG, et al. Pathobiochemical signatures of cholestatic liver disease in bile duct ligated mice. *BMC Syst Biol*. 2015; 9: 83. PMID: 26589287. PMCID: PMC4654904. Doi: 10.1186/s12918–015–0229–0
29. Tag CG, Sauer–Lehnen S, Weiskirchen S, Borkham–Kamphorst E, Tolba RH, Tacke F, et al. Bile Duct Ligation in Mice:Induction of Inflammatory Liver Injury and Fibrosis by Obstructive Cholestasis. *J Vis Exp*. 2015; 96: 52438. PMID: 25741630. PMCID: PMC4354634. doi: 10.3791/52438
30. Garrido M, Escobar C, Zamora C, Rejas C, Varas J, Párraga M, et al. Bile duct ligature in young rats: A revisited animal model for biliary atresia. *Eur J Histochem*. 2017; 61(3): 2803. PMID: 29046057. PMCID: PMC5607851. doi:10.4081/ejh.2017.2803
31. Van Thuy TT, Thuy LT, Yoshizato K, Kawada N. Possible Involvement of Nitric Oxide in Enhanced Liver Injury and Fibrogenesis during Cholestasis in Cytoglobin–deficient Mice. *Sci Rep.* 2017; 7: 41888. PMID: 28157235. PMCID: PMC5291093. doi: 10.1038/srep41888
32. Woolbright BL, Jaeschke H. Therapeutic Targets for Cholestatic Liver Injury. *Expert Opin Ther Targets*. 2016; 20(4): 463–75. PMID: 26479335. PMCID: PMC4890577. doi: 10.1517/14728222.2016.1103735
33. Fahmy SR, Mohamed AS. Holoturia arenicola extract modulates bile duct ligation–induced oxidative stress in rat kidney. *Int J Clin Exp Pathol.* 2015; 8(2): 1649–57.
34. Vartak N, Damle–Vartak A, Richter B, Dirsch O, Dahmen U, Hammad S, et al. Cholestasis–induced adaptive remodeling of interlobular bile ducts. *Hepatology.* 2016; 63(3): 951–64. PMID: 26610202. PMCID: PMC5066759. doi: 10.1002/hep.28373
35. Guerrier M, Attili F, Alpini G, Glaser S. Prolonged administration of secretin to normal rats increases biliary proliferation and secretin–induced ductal secretory activity. *Hepatobiliary Surg Nutr*. 2014; 3(3): 118–25. doi: 10.3978/j.issn.2304–3881.2014.04.04
36. Mykolayenko YaO. Atreziya zhovchovyvidnykh shlyakhiv [Biliary tract atresia]. *Materialy III Mizhnar nauk–prakt konf. Aktualni pytannya teoretychnoyi ta praktychnoyi medytsyny. Sumy; 2015 Kvit 23–24*. Sumy: SumDU; 2015. p. 135–136. [Ukrainian]
37. Walther A, Mohanty SK, Donnelly B, Coots A, Lages CS, Lobeck I, Dupree P, et al. Rhesus rotavirus VP4 sequence–specific activation of mononuclear cells is associated with cholangiopathy in murine biliary atresia. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2015; 309(6): G466–G474. PMID: 26206856. PMCID: PMC4572408. doi: 10.1152/ajpgi.00079
38. Zhang L, Cheng Y, Du X, Chen S, Feng X, Gao Y, Li S. Swertianlarin, an Herbal Agent Derived from Swertia mussotii Franch, Attenuates Liver Injury, Inflammation, and Cholestasis in Common Bile Duct–Ligated Rats. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2015; 2015: 948376. PMID: 26273316. PMCID: PMC4530240. doi: 10.1155/2015/948376
39. Zhang RZ, Zeng XH, Lin ZF, Ming–Fu, Tong YL, Lui VC, et al. Downregulation of Hes1 expression in experimental biliary atresia and its effects on bile duct structure. *World J Gastroenterol*. 2018; 24(29): 3260–72. PMID: 30090006. PMCID: PMC6079292. doi: 10.3748/wjg.v24.i29.3260

40. Nychytaylo MYu, Skums AV, Lytvyn OI, Shkarban VP, Mykhalchevskyy VP, Skums AA. Ushkodzhennya zhovchnykh protok pry laparoskopichniy kholetsystektomiyi [Ушкодження жовчних проток при лапароскопічній холецистектомії]. *Odeskyy medychnyy zhurnal*. 2015; 4: 48–50. [Ukrainian]
41. Orel YuM, Dzyubanovskyy OI, Shkrobot LV. Strukturni zminy pechinkovoyi tkanyny v umovakh zmodelovanogo kholestazu i pislya yogo likvidatsiyi [Structural changes of liver tissue in the conditions of simulated cholestasis and after its elimination]. *Shpytalna khirurgiya*. 2016; 2: 45–9. [Ukrainian]
42. Danylevskaya OV, Lebedev DP, Zabozlaev FG. Konfokalnaya lazernaya endomykroskopyya. Dyagnostyka zabolevanyy zhelchnykh protokov [Confocal laser endomicroscopy. Diagnosis of diseases of the bile duct]. *Eksperymentalnaya y klynycheskaya gastroenterologyya*. 2014; 3(103): 25–31. [Russian]
43. Berezenko VS, Mykhaylyuk KhZ, Dyba MB, Tkalyk OM. Syndrom Alazhylya yak prychyna kholetazu u ditey rannogo viku (klinichnyy vypadok) [Alazhil's syndrome as a cause of cholethasis in children of early age (clinical vipadoc)]. *Perynatologiya i pediatriya*. 2016; 2(66): 89–93. [Ukrainian]
44. Volynets GV, Khavkyn AY, Panfylova VN, Nykytyn AV, Skvortsova TA, Potapov AS, et al. Dyfferentsyalnaya dyagnostyka vrozhdennykh kholestatycheskykh bolezney u detey [Differential diagnosis of congenital cholestatic diseases in children]. *Eksperymentalnaya y klynycheskaya gastroenterologyya*. 2017; 8: 67–74. [Russian]
45. Thakurdas SM, Lopez MF, Kakuda S, Fernandez–Valdivia R, Zarrin–Khameh N, Haltiwanger RS, et al. Jagged1 heterozygosity in mice results in a congenital cholangiopathy which is reversed by concomitant deletion of one copy of Poglut1 (Rumi). *Hepatology*. 2016; 63(2): 550–65. PMID: 26235536. PMCID: PMC4718747. doi: 10.1002/hep.28024
46. Stepanov YuM, Breslavets YuS. Klinichnyy dosvid zastosuvannya biologichnogo gepatoprotektora progepar u likuvanni khvorykh iz gepatobiliarnoyu patologiyeyu (oglyad) [Clinical experience in the use of biological hepatoprotector progesterone in the treatment of patients with hepatobiliary pathology (review)]. *Gastroenterologiya.* 2015; 57(3): 133–41. [Ukrainian]
47. Okhotnykov OY, Yakovleva MV, Grygorev SN. Rentgenendobylyarnye vmeshatelstva pry vnutrypechenochnom kholangyolytyaze [X–ray endobiliary interventions for intrahepatic cholangiolithiasis]. *Annaly khyrurgycheskoy gepatologyy*. 2016; 21(4): 23–9. [Russian]
48. Costi R, Gnocchi A, Di Mario F, Sarli L. Diagnosis and management of choledocholithiasis in the golden age of imaging, endoscopy and laparoscopy. *World J Gastroenterol*. 2014; 20(37): 13382–401. PMID: 25309071. PMCID: PMC4188892. doi: 10.3748/wjg.v20.i37.13382
49. Godlevskyy AI, Savolyuk SI, Losyev VO. Zminy optychnykh parametriv stanu kolagenovykh volokon zagalnoyi zhovch noyi protoky pry rozvytku gostrogo kholangitu yak uskladnennya kholedokholitiazu [Changes in the optical parameters of the state of collagen fibers of the common bile duct during the development of acute cholangitis as a complication of choledocholithiasis]. *Visnyk morfologiyi*. 2015;21(1):216–219. [Ukrainian]
50. Molvar C, Glaenzer B. Choledocholithiasis: Evaluation, Treatment, and Outcomes. *Semin Intervent Radiol*. 2016; 33 (4): 268–76. PMID: 27904245. PMCID: PMC5088099. doi: 10.1055/s–0036–1592329
51. Gavrylyuk OM. Osoblyvosti duktulyarnoyi reaktsiyi pry alkogolnomu, nealkogolnomu steatogepatyti ta virusnomu gepatyti S za rezultatamy imunogistokhimichnogo doslidzhennya [Features of ductular reaction in alcoholic, non–alcoholic steatohepatitis and viral hepatitis C by immunohistochemical study]. *Patologiya*. 2014; 1: 41–4. [Ukrainian]
52. Fickert P, Pollheimer MJ, Beuers U, Lackner C, Hirschfield G, Housset C6, Keitel V, et al. Characterization of animal models for primary sclerosing cholangitis (PSC) Trauner, for the International PSC Study Group (IPSCSG). *J Hepatol*. 2014; 60(6): 1290–303. PMID: 24560657. PMCID: PMC4517670. doi: 10.1016/j.jhep.2014.02.006
53. Tomizawa M, Shinozaki F, Hasegawa R, Shirai Y, Motoyoshi Y, Sugiyama T, et al. Comparison of acute cholangitis with or without common bile duct dilatation. *Exp Ther Med*. 2017; 13(6): 3497–502. PMID: 28587432. PMCID: PMC5450682. doi: 10.3892/etm.2017.4401
54. Yurchenko VV. Ostryy kholangyt v mezhstenotycheskom prostranstve pry dvukhkomponentnom bloke magystralnykh zhelchnykh protokov. Yspolzovanye udalennykh telemedytsynskykh konsultatsyy v medytsynskoy sluzhbe VS RF [Acute cholangitis in the interstenotic space with a two–component block of the main bile ducts. Using remote telemedicine consultations in the medical service of the Armed Forces of the Russian Federation]. *Sotsyalnaya profylaktyka tuberkuleza v Vooruzhennykh Sylakh*. 2016; 2(2): 31. [Russian]
55. Huang W, Rainbow DB, Wu Y, Adams D, Shivakumar P, Kottyan L, et al. A Novel Pkhd1 mutation interacts with the Nonobese diabetic (NOD) genetic background to cause autoimmune cholangitis. *J Immunol*. 2018; 200(1): 147–62. PMID: 29158418. PMCID: PMC5757511. doi: 10.4049/jimmunol.1701087
56. Nakazawa T, Naitoh I, Hayashi K, Miyabe K, Simizu S, Joh T. Diagnosis of IgG4–related sclerosing cholangitis. *World J Gastroenterol*. 2013; 19(43): 7661–70. PMID: 24282356. PMCID: PMC3837265. doi: 10.3748/wjg.v19.i43.7661
57. Seo N, Kim SY, Lee SS, Byun JH, Kim JH, Kim HJ, et al. Sclerosing Cholangitis: Clinicopathologic Features, Imaging Spectrum, and Systemic Approach to Differential Diagnosis. *Korean J Radiol*. 2016; 17(1): 25–38. PMID: 26798213. PMCID: PMC4720808. doi: 10.3348/kjr.2016.17.1.25
58. Lutz H, Trautwein C, Tischendorf JW. Primary Sclerosing Cholangitis: Diagnosis and Treatment. *Dtsch Arztebl Int.* 2013; 110(51–52): 867–74. PMID: 24529302. PMCID: PMC3928533. doi: 10.3238/arztebl.2013.0867
59. Sheptulyna AF, Shyrokova EN, Yvashkyn VT. Neynvazyvnye metody dyagnostyky fybroza pecheny u bolnykh pervychnym bylyarnym tsyrrozom y pervychnym sklerozyruyushchym kholangytom: rol nepryamykh syvorotochnykh

markerov [Non–invasive methods for the diagnosis of liver fibrosis in patients with primary biliary cirrhosis and primary sclerosing cholangitis: the role of indirect serum markers]. *Rossyyskyy zhurnal gastroenterologyy, gepatologyy, koloproktologyy*. 2016; 26(3): 52–63. [Russian]

60. Leonhardt S, Veltzke–Schlieker W, Adler A, Schott E, Hetzer R, Schaffartzik W, et al. Trigger mechanisms of secondary sclerosing cholangitis in critically ill patients. *Crit Care*. 2015; 19(1): 131. PMID: 25886728. PMCID: PMC4407292. doi: 10.1186/s13054–015–0861–5
61. Tsymmerman YaS. Pervychnyy sklerozyruyushchyy kholangyt: sovremennye predstavlenyya [Primary sclerosing cholangitis: current insights]. *Klynycheskaya medytsyna*. 2014; 92(1): 5–11. [Russian]
62. Rungsakulkij N, Sornmayura P, Tannaphai P. Isolated IgG4–related sclerosing cholangitis misdiagnosed as malignancy in an area with endemic cholangiocarcinoma: a case report. *BMC Surg*. 2017; 17: 17. PMID: 28202062. PMCID: PMC5311850. doi: 10.1186/s12893–017–0214–1
63. Kopchak VM, Duvalko OV, Khomyak IV, Kopchak KV, Zubkov OO. Khirurgichne likuvannya pukhlyn zagalnoyi zhovchnoyi protoky [Surgical treatment of tumors of the common bile duct]. *Nauka i praktyka*. 2014; 1: 105–11. [Ukrainian]
64. Vakulenko YP, Khatsko VV, Fomynov VM, Mytroshyn AN, Potapov VV, Zenyn OK. Sposob obnaruzhenyya svyazy mezhdu kystoznymy obrazovanyyamy pecheny y vnutrypechenochnymy zhelchnymy protokamy [A method for detecting a connection between cystic formations of the liver and intrahepatic bile ducts]. *Vestnyk Vytebskogo gosudarstvennogo medytsynskogo unyversyteta*. 2018; 17(3): 110–12. [Russian]
65. Ivankiv YaI, Oleshchuk OM, Datsko TV, Fedonyuk LYa. Osoblyvosti pokaznykiv prooksydantno–antyoksydantnogo gomeostazu, vuglevodnogo obminu ta morfologichni zminy pechinky za umov vvedennya melatoninu pry eksperymentalnomu diabeti 2 typu [Features of indicators of prooxidant–antioxidant homeostasis, carbohydrate metabolism and liver morphological changes under conditions of administration of melatonin in type 2 experimental diabetes]. *Visnyk morfologiyi.* 2016; 22(2): 253–8. [Ukrainian]
66. Zadorozhnya IV, Dregval IV, Rudenko AI. Vplyv ingybitoriv NO–syntazy na krovonapovnennya pechinky v umovakh alkogolnoyi intoksykatsiyi [Effect of NO synthase inhibitors on hepatic filling in alcohol intoxication]. *Molodyy vchenyy*. 2016; 1(3): 26–9. [Ukrainian]
67. Rykalo NA, Yarovenko LO. Patomorfologichni zminy pechinky shchuriv riznogo viku za umov khronichnoyi alkogolnoyi intoksykatsiyi ta pry korektsiyiyi kvertsetynom ta L–argininom L–glutamatom [Pathomorphologic changes in the liver of rats of different ages under conditions of chronic alcohol intoxication and correction with quercetin and L–arginine L–glutamate]. *Visnyk morfologiyi*. 2015; 21(2): 308–12. [Ukrainian]
68. Wang JZ, Liu Y, Wang JL, Lu L, Zhang YF, Lu HW, Li YM. Hepatic artery bridging lessens temporary ischemic injury to bile canaliculi. *World J Gastroenterol*. 2015; 21(35): 10113–25. PMID: 26401076. PMCID: PMC4572792. doi: 10.3748/wjg.v21.i35.10113
69. Zhang Z, Li Z, Zou C, Zhang J, Zhu Y, Miao Y. Angiogenesis and proliferation of bile duct enhances ischemic tolerance in rats with cirrhosis. *Int J Clin Exp Med*. 2015; 8(8): 12086–95.
70. Bonkovsky HL, Kleiner DE, Gu J, Odin JA, Russo MW, Navarro VM, et al. Clinical Presentations and Outcomes of Bile Duct Loss caused by Drugs and Herbal and Dietary Supplements. *Hepatology*. 2017; 65(4): 1267–77. PMID: 27981596. PMCID: PMC5360519. doi: 10.1002/hep.28967
71. Liu K, Yan J, Sachar M, Zhang X, Guan M, Xie W, et al. A metabolomic perspective of griseofulvin–induced liver injury in mice. *Biochem Pharmacol.* 2015; 98(3): 493–501. doi:10.1016/j.bcp.2015.09.002
72. Melekhyna OV, Kulezneva YuV, Efanov MG, Musatov AB. Kombynyrovannye mynymalno ynvazyvnye metody v lechenyy patsyentov so zlokachestvennymy novoobrazovanyyamy pecheny y zhelchnykh protokov [Combined minimally invasive methods in the treatment of patients with malignant neoplasms of the liver and bile ducts]. *Annaly khyrurgycheskoy gepatologyy*. 2018; 423(2): 26–36. [Russian]
73. Melkonyan GG, Mumladze RB, Chechenyn GM, Barynov YuV, Lebedev SS. Sovremennye aspekty lechenyya bolnykh s kholangytom pry zlokachestvennykh opukholyakh gepatopankreatobylyarnoy zony [Modern aspects of the treatment of patients with cholangitis in malignant tumors of the hepatopancreatobiliary zone]. *Rossyyskyy onkologycheskyy zhurnal*. 2014; 19(4): 33–4. [Russian]
74. Shatveryan GA, Bagmet NN, Ratnykova NP, Chardarov NK, Khrustaleva MV, et al. Vospalytelnaya myofybroblastycheskaya opukhol obshchego zhelchnogo protoka [Inflammatory myofibroblastic tumor of the common bile duct]. *Khyrurgyya. Zhurnal ym NY Pyrogova*. 2018; 7: 51–4. [Russian]
75. Ahn KS, Kang KJ, Kang YN, Kim YH, Kim TS. Confinement to the intrapancreatic bile duct is independently associated with a better prognosis in extrahepatic cholangiocarcinoma. *BMC Gastroenterol*. 2016; 16: 21. PMID: 26911927. PMCID: PMC4765136. doi: 10.1186/s12876–016–0444–1
76. Hachiya H, Kita J, Shiraki T, Iso Y, Shimoda M, Kubota K. Intraductal papillary neoplasm of the bile duct developing in a patient with primary sclerosing cholangitis: A case report. *World J Gastroenterol*. 2014; 20(42): 15925–30. PMID: 25400480. PMCID: PMC4229561. doi: 10.3748/wjg.v20.i42.15925
77. Mantel HT, Westerkamp AC, Sieders E, Peeters PM, de Jong KP, Boer MT, et al. Intraoperative frozen section analysis of the proximal bile ducts in hilar cholangiocarcinoma is of limited value. *Cancer Med*. 2016; 5(7): 1373–80. PMID: 27062713. PMCID: PMC4944862. doi: 10.1002/cam4.693

78. Miyata T, Uesaka K, Nakanuma Y. Cystic and Papillary Neoplasm at the Hepatic Hilum Possibly Originating in the Peribiliary Glands. *Case Rep Pathol*. 2016; 2016: 9130754. PMID: 27656307. PMCID: PMC5021872. doi: 10.1155/2016/9130754
79. Tan Y, Milikowski C, Toribio Y, Singer A, Rojas CP, Garcia–Buitrago MT. Intraductal papillary neoplasm of the bile ducts:A case report and literature review. *World J Gastroenterol*. 2015; 21(43): 12498–504. PMID: 26604656. PMCI D:PMC4649132. doi: 10.3748/wjg.v21.i43.12498
80. Wu Z, Guo K, Sun H, Yu L, Lv Y, Wang B. Caution for Diagnosis and Surgical Treatment of Recurrent Cholangitis: Lessons From 5 Cases of Bile Duct Tumor Thrombus Without a Detectable Intrahepatic Tumor. *Medicine (Baltimore).* 2014; 93(11): e80. PMID: 25192487. PMCID: PMC4616276. doi: 10.1097/MD.0000000000000080
81. Akbarzadeh L, Geramizadeh B, Kazemi K, Nikeghbalian S, Malekhosseini S. Biliary Intraepithelial Neoplasia (BilIN) in Primary Sclerosing Cholangitis: The First Report from Iran. *Hepat Mon*. 2016; 16(12): e38726. PMID: 28123440. PMCID: PMC5237577. doi: 10.5812/hepatmon.38726
82. Hong MY, Yu DW, Hong SG. Intraductal papillary mucinous neoplasm of the bile duct with gastric and duodenal fistulas. *World J Gastrointest Endosc.* 2014; 6(7): 328–33. PMID: 25031793. PMCID: PMC4094992. doi: 10.4253/wjge.v6.i7.328
83. Jain A, Chaturvedi R, Kantharia C, Joshi A, Londhe M, Kekan M, Secondary sclerosing cholangitis in localized hepatobiliary tuberculosis simulating cholangiocarcinoma: a rare case report. *BMC Gastroenterol*. 2017; 17: 126. PMID: 29179696. PMCID: PMC5704558. doi: 10.1186/s12876–017–0690–x
84. Jang YR, Lee KW, Kim H, Lee JM, Yi NJ, Suh KS. Bile duct invasion can be an independent prognostic factor in early stage hepatocellular carcinoma. *Korean J Hepatobiliary Pancreat Surg*. 2015; 19(4): 167–72. PMID: 26693236. PMCID: PMC4683917. doi: 10.14701/kjhbps.2015.19.4.167
85. Chen L, Xu MY, Chen F. Bile duct adenoma:a case report and literature review. *World J Surg Oncol*. 2014; 12: 125. PMID: 24767257 PMCID: PMC4046628. doi: 10.1186/1477–7819–12–125
86. Wu WW, Gu M, Lu D. Cytopathologic, Histopathologic, and Immunohistochemical Features of Intrahepatic Clear Cell Bile Duct Adenoma: A Case Report and Review of the Literature. *Case Rep Pathol*. 2014; 2014: 874826. PMID: 24955270. PMCID: PMC4052201. doi: 10.1155/2014/874826
87. Mason M, Adeyi O, Fung S, Millar BA. Vanishing bile duct syndrome in the context of concurrent temozolomide for glioblastoma. *BMJ Case Rep*. 2014; 2014: bcr2014208117. PMID: 25432915. PMCID: PMC4248108. doi: 10.1136/bcr–2014–208117

УДК 611.367:616.367

СТРУКТУРНАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ ЖЕЛЧНЫХ ПРОТОКОВ В УСЛОВИЯХ ПАТОЛОГИИ

Гирняк И. И.

Резюме. В статье приведены результаты анализа современной научной литературы касательно актуальной проблемы медицины – морфологических особенностей внутри– и внепеченочных желчных протоков в условиях патологии гепатобилиарной системы, ведь именно от сохранения структурной организации желчных протоков зависит здоровье основной «фабрики» организма – печени. Повреждение эпителия слизистой оболочки желчных протоков, обусловленное аутоиммунным дисбалансом, вирусной или бактериальной инфекцией, токсическими веществами или аномалиями развития, приводит к тяжелым структурным изменениям печени, обусловливая высокую смертность. Особое внимание исследователи концентрируют на терапевтическом и хирургическом лечении патологии желчных протоков. Количество оперативных вмешательств на желчных протоках за последние 10 лет выросло на 56% (около 4100 оперативных вмешательств в год), при этом послеоперационная летальность составляет 2,1 %.

Целью исследования было проанализировать данные научной литературы о морфологических особенностях желчных протоков при воздействии эндо– и экзопатогенных факторов.

Материал исследования – внутри– и внепеченочные желчные протоки при остром и хроническом холангите, холедохолитиазе, непроходимости желчных протоков, ишемии, сахарном диабете, медикаментозно–индуцированых поражениях желчных протоков. Методы исследования: гистологические, электронномикроскопические, биохимические, иммунногистохимические, 3D (трехмерная) конфокальная визуализация, компьютерная томография, магнитно–резонансная холангиография.

Глубокие морфологические изменения структурной организации как внепеченочных, так и внутрипеченочных желчных протоков в условия различных патологических процессов, негативный эффект применения медикаментов, прогрессирующее разрушение желчных протоков вследствие применения наркотических веществ, создают сегодня не только серьезную медицинскую и социальную, но и экономическую проблему, которая требует дальнейшего всестороннего изучения и поиска путей решения.

Ключевые слова: желчные протоки, структура, патологические состояния.

UDC 611.367:616.367

The Structural Bile Ducts Organization in the Pathological Conditions

Hirniak I. I.

Abstract. The article presents the results of processing the data of modern professional literature on the topical problem of medicine – the morphological condition of the intra– and extrahepatic bile ducts under pathological conditions of the hepato–biliary system, since the health of the main "factory" of the organism – the liver, depends on the preservation of the structural bile duct organization. The epithelium damage of the bile duct mucosa, caused by autoimmune imbalance, viral or bacterial infection, toxic substances or developmental abnormalities, lead to severe structural changes in the liver causing high mortality rate. The researchers focus mainly on the therapeutic and surgical treatment of the bile duct pathology. The number of surgical interventions on the bile ducts has increased by 56 % over the last 10 years (about 4100 surgical interventions per year), with the postoperative mortality rate being 2.1 %.

The purpose of the research was to analyze the scientific literature on the morphological features of bile ducts under the influence of endo– and exopathogenic causes.

Material and methods. The material of the research was intra– and extrahepatic biliary tract in acute and chronic cholangitis, choledocholithiasis, biliary obstruction, ischemia, diabetes mellitus, and drug–induced bile duct lesions. The following research methods were used: histological, submicroscopic, biochemical, immuno–histochemical, of 3D (three–dimensional) confocal imaging, computed tomography, magnetic resonance cholangiography.

Conclusion. Profound morphological changes in the structural organization of both extrahepatic and intrahepatic bile ducts in the course of various pathological processes, negative effect of medication, progressive destruction of bile ducts associated with the use of narcotic drugs present not only a serious medical and social problem, but also economic challenge, which requires further thorough study and search for the ways of solution.

Keywords: bile ducts, structure, pathological conditions.

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 01.08.2019 р.
Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs05.01.021
УДК 616.81 /. 821-057/87:612.59

Маракушин Д. І., Чернобай Л. В., Ісаєва І. М., Кармазіна І. С., Ващук М. А., Алексеєнко Р. В., Булиніна О. Д., Зеленська Г. М.

ФУНКЦІОНАЛЬНІ РЕЗЕРВИ ОРГАНІЗМУ ЯК ПОКАЗНИК ЕФЕКТИВНОСТІ РЕГУЛЯТОРНИХ ПРОЦЕСІВ, ЩО ЗАБЕЗПЕЧУЮТЬ АДАПТАЦІЮ ОРГАНІЗМУ ДО ДІЇ ФАКТОРІВ НАВКОЛИШНЬОГО СЕРЕДОВИЩА

Харківський національний медичний університет, Україна

inisaeva@ukr.net

На теперішній час превентивна медицина покладена в основу систем охорони здоров'я найрозвиненіших країн світу, а інвестиції в цей напрям визнано найефективнішими серед усіх вкладень в індустрію здоров'я. При цьому, говорячи про профілактику, треба мати на увазі, що це не лише стратегія недопущення захворювань як таких, а й промоція здоров'я, тобто його підтримання і зміцнення, а також рання донозологічна діагностика стану здоров'я.

Згідно з Міжнародною класифікацією функціонування, обмеження життєдіяльності та функціонування організму розглядаються як комплексна взаємодія між станом здоров'я індивідуума, факторами навколишнього середовища та персональними факторами. Головною метою аналізу функціонального стану організму є інтеграція фізичних, ментальних та соціальних аспектів стану здоров'я. Тобто, даний підхід дозволяє розглядати функціонування як інтегративний показник здоров'я людини на рівні організму, його адаптивної поведінки в соціальних ситуаціях при врахуванні впливу факторів зовнішнього середовища.

Тобто, реалії сьогодення вимагають нової стратегії профілактичного напряму, зокрема первинної профілактики, яка передбачає не тільки застереження формування захворювання у здорової людини та застереження розвитку хвороби, але й ранню донозологічну діагностику функціонального стану організму.

У даній статті проведено аналіз сучасного погляду на кількісну та якісну оцінку рівня здоров'я людини на основі особливостей автономної регуляції у процесі адаптації до факторів навколишнього середовища, оцінку сучасного стану рівня здоров'я студентів, а також аналіз світових тенденцій щодо діагностики стану здоров'я та прогнозування розвитку дезадаптаційних розладів.

Мета роботи – провести аналіз даних літератури щодо способів оцінки функціональних резервів організму як показнику ефективності регуляторних процесів, що забезпечують адаптацію організму до дії факторів навколишнього середовища.

Як відомо, загальний адаптаційний синдром (Г. Сельє, 1936) являє собою універсальну відповідь організму на стресові впливи будь-якої природи і проявляється однотипово, у вигляді мобілізації функціо-нальних резервів організму, які забезпечують запас потужності системи за умов дії неадекватних факторів на організм та завдяки цьому вихідний рівень функціонування знижується. Тому важливо враховувати стан функціональних резервів організму у разі прогнозування, діагностики та профілактики розвитку патологічних станів. Зіставлення фізіологічних ефектів різних за своєю природою факторів навколишнього середовища (кліматичних, професійних, соціальних та психологічних) показує, що зокрема своєрідності реакцій у відповідь на кожен з вказаних факторів, спостерігається їх накладення та потенціювання ефектів, що необхідно брати до уваги при визначенні рівня функціональних резервів та складанні науково обґрунтованого прогнозу можливості розвитку патологічних станів.

Ключові слова: функціональні резерви організму, показники ефективності регуляторних процесів, адаптація, вплив факторів навколишнього середовища.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дана робота є фрагментом НДР кафедри фізіології та кафедри громадського здоров'я та управління охороною здоров'я ХНМУ «Стан автономної регуляції у студентів в процесі адаптації до соціальних, темпоральних та природних факторів», № держ. реєстрації 0118U000947.

Вступ. На теперішній час превентивна медицина покладена в основу систем охорони здоров'я найрозвиненіших країн світу, а інвестиції в цей напрям визнано найефективнішими серед усіх

вкладень в індустрію здоров'я. При цьому, говорячи про профілактику, треба мати на увазі, що це не лише стратегія недопущення захворювань як таких, а й промоція здоров'я, тобто його підтримання і зміцнення, а також рання донозологічна діагностика стану здоров'я.

Згідно з Міжнародною класифікацією функціонування, обмеження життєдіяльності та функціонування організму розглядаються як комплексна взаємодія між станом здоров'я індивідуума, факторами навколишнього середовища та персональними факторами. Головною метою аналізу функціонального стану організму є інтеграція фізичних, ментальних та соціальних аспектів стану здоров'я. Тобто, даний підхід дозволяє розглядати функціонування як інтегративний показник здоров'я людини на рівні організму, його адаптивної поведінки в соціальних ситуаціях при врахуванні впливу факторів зовнішнього середовища.

Тобто, реалії сьогодення вимагають нової стратегії профілактичного напряму, зокрема первинної профілактики, яка передбачає не тільки застереження формування захворювання у здорової людини та застереження розвитку хвороби, але й ранню донозологічну діагностику функціонального стану організму.

У даній статті проведено аналіз сучасного погляду на кількісну та якісну оцінку рівня здоров'я людини на основі особливостей автономної регуляції у процесі адаптації до факторів навколишнього середовища, оцінку сучасного стану рівня здоров'я студентів, а також аналіз світових тенденцій щодо діагностики стану здоров'я та прогнозування розвитку дезадаптаційних розладів.

Мета роботи – провести аналіз даних літератури щодо способів оцінки функціональних резервів організму як показнику ефективності регуляторних процесів, що забезпечують адаптацію організму до дії факторів навколишнього середовища.

Матеріали та методи. Комплексний та системний аналіз літератури.

Огляд та обговорення. Здатність організму людини адаптуватися до змін навколишнього середовища є індивідуальною та залежить від наявних функціональних резервів (ФР) організму. Перші уявлення про функціональні резерви як «захисні та життєві сили організму» були сформовані К. Бернаром та П. Бером у кінці XIX – на початку XX сторіч [1]. З появою концепції гомеостазу, автором якої був У. Кеннон, вивчення ФР набуло великого значення, оскільки саме на них базується можливість організму підтримувати гомеостаз при змінах навколишнього середовища [1]. В 30-х роках XX сторіччя академік Л. А. Орбелі висунув точку зору про наявність в організмі кожної людини певних прихованих або резервних можливостей, які використовуються під час дії на організм різноманітних негативних чинників [2]. За думкою академіка М. М. Амосова, функціональні резерви організму як сума резервних можливостей всіх його основних функціональних систем (перш за все, системи транспорту кисню), є показником «кількості здоров'я», тоді як «якість здоров'я» – це можливість організму адаптуватися до умов навколишнього середовища за рахунок використання ФР [3]. Тобто, поняття ФР та здоров'я людини є нероздільними, оскільки стан здоров'я прямо залежить від індивідуального рівня ФР організму.

А. С. Мозжухін визначив резервні можливості організму як набуті в процесі еволюції та онтогенезу приховані можливості посилювати функціонування своїх органів та систем з метою пристосування до надзвичайних змін параметрів внутрішнього чи навколишнього середовища [3]. На його думку, структура ФР включає три підструктури: біохімічні резерви організму як фундамент ФР, фізіологічні резерви у якості центральної ланки структури, та психічні резерви як її вершину.

Біохімічні резерви – це можливість збільшення швидкості та об'єму біохімічних процесів, що забезпечують енергетичний та пластичний обміни та їх регуляцію; таким чином, біохімічні резерви, що пов'язані в основному з клітинним та тканинним рівнями, є фундаментом ФР організму. Фізіологічні резерви – це здатність функціональних систем організму змінювати свою функціональну активність для забезпечення оптимального рівня функціонування цілісного організму людини в кожній конкретній ситуації; матеріальними носіями фізіологічних резервів є органи та системи органів та механізми їх нервової та гуморальної регуляції. За рахунок механізмів нервової та гуморальної регуляції фізіологічні резерви об'єднують всю систему ФР в єдине ціле, тому становлять центральну ланку ФР. Психічні резерви – це можливості психіки (пам'ять, увага, мислення та ін.), що забезпечують особливості психологічної та соціальної адаптації людини; інтегральність діяльності людини та здатність ефективно та стабільно виконувати поставлені завдання навіть під час різких змін умов середовища існування базується саме на стані психічних резервів [4]. Сукупність всіх перерахованих підструктур складає ФР організму, які проявляються у вигляді змін інтенсивності та обсягу протікання енергетичних та пластичних процесів обміну на клітинному та тканинному рівнях, змін фізіологічних процесів на органному, системному рівнях та рівні цілого організму, що призводить до поліпшення фізичних та психічних якостей, тобто покращення фізичної та розумової працездатності, а також підвищення здатності до формування нових навичок [1, 2, 3].

Фізіологічні резерви, як центральну та об'єднуючу ланку ФР, в свою чергу, можна розділити на складові блоки, сукупність резервів яких і становитиме ФР організму. Так, наприклад, для м'язової діяльності виділяють 4 складових блока: блок сенсорних систем, блок організації рухової активності, блок регуляції гомеостазу та блок реалізації руху. Кожен з цих складових блоків має свої фізіологічні резерви та параметри, що їх визначають. Інтеграція резервів складових блоків складає резерв функціональних систем, що забезпечують виконання м'язової діяльності [5].

Наявність ФР та їх рівень є основою адаптаційних можливостей організму, тому від них, а також від сили та часу дії чинників, залежить швидкість та сила реакцій організму. При цьому якість адаптації залежить від витрат наявних запасів енергії та інформації та від стану та відповідності нервових та гуморальних механізмів регуляції організму. Тобто, «ціна» адаптації організму залежить від величини використання його ФР та ступеня напруги його механізмів регуляції. А, отже, самі ФР перш за все є резервами регуляторних механізмів [3].

Всі ФР організму можна розділити на оперативні, що мобілізуються та витрачаються механізмами автономної регуляції, та стратегічні, що регулюються центральними механізмами. Обидва різновиди ФР використовуються на етапах термінової та довгострокової адаптації, при цьому термінова адаптація витрачає так звані надлишкові ФР та призводить до змін обміну енергії та автономного регуляторного забезпечення, а довгострокова включає структурну перебудову та збільшення функціональних взаємозв'язків між органами та системами, що збільшує функціональні можливості та оптимізує енергозабезпечення тканин та органів.

Перехід від термінового до довгострокового етапу адаптації є ключовим моментом адаптаційного процесу, так як саме цей перехід дає можливість організму існувати в постійно мінливих умовах середовища. В основі перехідного процесу лежить формування так званого «структурного сліду», який призводить до збільшення функціональної напруги системи, відповідальної за адаптацію, та відтворює можливість перетворення початкової термінової, але ненадійної адаптації в довгострокову, стійку. Формування системного структурного сліду та стійкої адаптації відбувається за потенціюючої участі стрес-реакції, яка відіграє важливу роль саме на етапі переходу термінової адаптації до довгострокової. Істотно, що після того, як системний структурний слід повністю сформувався та став основою адаптації, наприклад до фізичного навантаження, зміни температури чи гіпоксії, стійка адаптація усуває порушення гомеостазу, і як наслідок зникає надлишкова стрес-реакція.

Тобто, системний структурний слід – це комплекс структурних змін, які розвиваються в системі, відповідальній за адаптацію, з наступними його характеристиками:

1. Формування системного структурного сліду забезпечує збільшення фізіологічних можливостей домінуючої системи не за рахунок глобального росту її клітин, а, навпаки, за рахунок вибіркового збільшення експресії відповідних генів та росту саме тих клітинних структур, які лімітують функцію домінуючої системи.
2. Системний структурний слід формується при адаптації до найрізноманітніших факторів навколишнього середовища, також, конкретна архітектура кожного сліду відрізняється для кожного фактору.
3. Системний структурний слід відповідний час зберігає результати взаємодії організму з факторами навколишнього середовища та в цьому сенсі становить собою пам'ятний слід, який містить деякі «надлишкові» компоненти, що впливають на резистентність організму не тільки до того фактору, до якого відбулась адаптація, а й до інших.
4. Системний структурний слід забезпечує економічність функціонування системи, відповідальної за адаптацію.

Тобто, сама фізіологічна сутність довгострокової адаптації – це зростання його ФР та оптимізація функціональних властивостей систем для більш цілеспрямованої та менш затратної відповіді організму на дію подразників [3].

Функціональні резерви механізмів регуляції включають 2 компоненти – специфічний та неспецифічний. Неспецифічні механізми проявляються у вигляді комплексу типових реакцій у відповідь на дію стресорних чинників та призводять до мобілізації наявних ФР, тоді як специфічні механізми забезпечують більш ефективне, цілеспрямоване та економічне пристосування організму до нових умов існування та більш адекватне використання ФР організму [3, 4].

Рівень ФР є індивідуальним у кожної людини. Потенціал ФР визначається генотипом і є спадковим, проте ФР можуть змінюватися в залежності від умов існування та життєдіяльності, факторів, що впливають на організм, та цілеспрямованих тренувань [3]. Саме резерви функціональних систем використовуються при адаптації організму до дії на нього різних умов середовища, а від якості адаптації прямо залежить здоров'я людини [3]. Оскільки на даний момент здоров'я розглядається як «динамічний процес збереження і розвитку біологічних, фізіологічних і психічних можливостей людини, її оптимальної працездатності, соціальної активності при максимальній тривалості життя» [6], а збереження цих показників можливе тільки при

наявності та адекватному використанні існуючих ФР організму, то дослідження ФР є одним з найважливіших напрямків вивчення стану здоров'я населення [3, 6, 7, 8, 9].

Здоров'я людини прямо залежить від її здатності адаптуватися до змін умов навколишнього середовища та якості цієї адаптації [6] і саме запас конкретних адаптивних можливостей, тобто ФР відповідних систем, обумовлює якість адаптації до кожного конкретного фактору, що діє на організм [3]. Однією з перших причин розвитку змін стану здоров'я людини, згідно з концепцією Г.Л. Апанасенка («концепція енергопотенціалу біосистеми» та «термодинамічна концепція здоров'я», 1992 р.), називають енергодефіцитний стан організму. Згідно з цією концепцією, ступінь стійкості термодинамічної нерівноваги організму може бути використана для визначення «кількості здоров'я», оскільки чим вищі доступні біоенергетичні резерви організму, тим більші його життєздатність та адаптивні можливості [10]. У свою чергу, енергопотенціал біосистеми характеризується максимальними аеробними можливостями, що залежать від функціональних можливостей мітохондрій, на які значно впливає цілий ряд соціальних та соціально-гігієнічних факторів [10]. У кожного організму є свій індивідуальний енергопотенціал (резерв), при вичерпанні якого розвиваються спочатку граничні стани, а потім і хронічні соматичні захворювання. Проте, окрім енергетичних складових, ФР організму включають також фізіологічні, метаболічні та інформаційні, які нерозривно пов'язані між собою у часі та просторі [3].

Основною концепцією боротьби з хронічними неінфекційними захворюваннями була і залишається боротьба з екзогенними та ендогенними факторами ризику, для чого застосовуються популяційна стратегія та стратегія групового ризику відповідно [11]. Проте навіть при розповсюдженому використанні даних стратегій рівень здоров'я населення та рівень смертності від хронічних неінфекційних захворювань не зазнали значних змін, що викликає запитання щодо причин їх неефективності. Можливі пояснення недостатньої ефективності цих стратегій були представлені у Гомелівському зверненні на Міжнародній науково-практичній конференції «Сучасні підходи до просування здоров'я» у 2014 році. У даному зверненні увага приділялась тому факту, що у традиційних концепціях ігноруються індивідуальні адаптивно-компенсаторні можливості організму, оскільки вони базуються на середніх показниках здоров'я населення, що знижує ефективність існуючих профілактичних заходів в окремих конкретних випадках. У якості можливих напрямків вирішення даної проблеми були запропоновані вчення про резерв здоров'я (адаптивно-компенсаторні механізми) І. А. Гундарова та вчення про керування здоров'ям на базі вивчення індивідуального енергопотенціалу людини Г. Л. Апанасенка [11]. Тобто, вивчення індивідуальних ФР організму є необхідним для розробки нової, ефективної стратегії профілактики хронічних неінфекційних захворювань та покращення стану здоров'я кожної людини та населення в цілому.

На теперішній час існують 3 основні моделі діагностики стану здоров'я: 1) нозологічна діагностика – традиційна, після появи симптомів хвороби; 2) донозологічна діагностика – дослідження стану організму та його адаптаційних можливостей у період, коли симптоми хвороби ще відсутні; 3) діагностика за прямими показниками – визначення біологічного віку та дослідження біоенергетичного потенціалу організму як факторів, що забезпечують його виживання, а отже й стан здоров'я [12, 13]. Для збереження стану здоров'я населення та покращення його якості у сучасних світових стратегіях акцент робиться на необхідність саме донозологічної діагностики та розробки превентивних заходів щодо попередження розвитку різних патологічних станів [3, 6, 9, 12, 14, 15]. Дослідження ФР або резервометрія дозволяє здійснювати донозологічну діагностику адаптаційного синдрому та виявляти наявні зміни пристосувальних процесів в організмі людини [9], а вивчення на основі такої діагностики пограничних станів (між здоров'ям та хворобою) є однією з найважливіших проблем клінічної фізіології та реабілітаційної медицини [3]. Більше того, вивчення ФР та розробка методів їх корекції та підвищення є основою покращення стану здоров'я населення [9]. Діагностика ФР дозволяє встановити рівень здоров'я, виявити групи ризику розвитку різних патологічних станів та прогнозувати ефективність та напрямок можливих оздоровчих та реабілітаційних заходів [2].

Різний рівень ФР та стан функціональних систем, що забезпечують адаптивні реакції, обумовлюють різні рівні здоров'я населення [14]. Зниження ФР порушує здатність організму адаптуватися до змін середовища, а оскільки мобілізація ФР залежить від напруги регуляторних систем, то перенапруга механізмів регуляції призводить до зниження ФР та є одним з головних факторів розвитку хронічних захворювань [2].

Зниження ФР може бути викликане багатьма факторами: високим рівнем та довгою тривалістю стресу, низькою руховою активністю, шкідливими звичками та ін. [8]. Згідно з даними ВООЗ, фактори ризику розвитку хронічних неінфекційних захворювань включають генетичні, фізіологічні, природні та поведінкові [15]. Всі ці фактори ризику розділяються

на 2 групи – ті, що модифікуються (наприклад, наявність шкідливих звичок, особливості харчування, рівень фізичної активності), та ті, що не модифікуються (наприклад, генетична схильність, спадкові особливості обмінних процесів, біологічний вік). Поведінкові фактори ризику включають 4 основні – паління, вживання алкоголю, низький рівень фізичної активності та нездорове харчування. Метаболічні фактори ризику – це 4 основних види метаболічних змін, що призводять до розвитку хронічних неінфекційних захворювань, а саме: підвищений артеріальний тиск, ожиріння, гіперглікемія та гіперліпідемія [16]. Всі ці фактори призводять до порушень роботи функціональних систем організму, а отже, і до зниження ФР.

Рівень ФР організму залежить також від темпоральних факторів – виділяють циркадні, сезонні та вікові зміни ФР [2]. Циркадні та сезонні зміни викликані, в першу чергу, коливанням гормонального фону організму, адже секреція гормонів також має добові та сезонні коливання [17], а також впливом на організм метеорологічних факторів – атмосферного тиску, вологості, температури повітря, геомагнітної обстановки тощо, до змін яких організм має постійно адаптуватися [19, 20]. Біологічний вік впливає на фізіологічні процеси організму, поступово призводячи до зменшення швидкості проведення збудження нервовими волокнами, функцій серцево-судинної, респіраторної, видільної та інших систем організму, так само як і когнітивної функції, що пов'язане, перш за все, зі змінами на клітинному рівні [21].

Особливу увагу приділяють дослідженню ФР у дітей, підлітків та працездатного населення, оскільки в цих категоріях можливий високий рівень психофізіологічного навантаження та агресивності середовища навчання чи роботи [12, 14, 17, 22]. Більше того, збереження здоров'я та працездатності населення є важливим фактором підтримки та розвитку економіки окремих країн та світу в цілому, оскільки, згідно з даними ВООЗ, серцево-судинні захворювання, діабет, рак та хронічні респіраторні захворювання наносять величезний удар по соціальному та економічному добробуту країн світу, а донозологічна діагностика цих захворювань та ефективність превентивних заходів щодо них базується на вивченні ФР населення [2, 6, 9, 12, 14].

Оскільки ФР організму, як зазначено вище, є комплексним поняттям та постійно піддаються змінам, при всій важливості їх дослідження визначення єдиних критеріїв рівня ФР та методів їх оцінки є складним та першочерговим завданням клінічної фізіології, реабілітаційної медицини та функціональної діагностики [14]. На даний момент існують 2 підходи до вивчення ФР: 1) використання прямих методів оцінки ФР, при яких резерви стійкості до стресу досліджуються під час дії на організм різних екстремальних факторів; прямі методи засновані на визначенні величини максимальної сили та часу дії стресорного фактору, що може переноситися організмом; 2) використання непрямих методів оцінки ФР на основі дослідження стану різних функціональних систем організму в звичайних умовах життєдіяльності та при проведенні різних функціональних навантажувальних проб [14]. Оскільки прямі методи потребують особливих умов проведення та обладнання та можуть бути небезпечними для обстежуваних, для дослідження стану здоров'я всіх категорій населення використовують непрямі методи оцінки ФР.

Оскільки ФР організму людини включають психологічні та психофізіологічні резерви, резерви вісцеральних систем та резервні можливості регуляторних систем організму, то існує велика кількість різноманітних методів оцінки, спрямованих на вивчення показників окремих функціональних систем чи їх комплексу [14]. Згідно з концепцією Р. М. Баєвського та А. П. Берсенєвої (1997), індикатором ФР цілісного організму є ФР системи кровообігу, тому більшість методів оцінки ФР спрямовані на вивчення параметрів серцево-судинної системи, її рівня функціонування та ступеня напруги регуляторних систем [6, 7, 8, 9, 14, 17, 22, 23]. Найінформативнішими вважаються методи аналізу варіабельності серцевого ритму (ВСР) [1, 7, 8, 14, 23] та визначення крос-кореляційних взаємовідношень ритму дихання та частоти серцевих скорочень (рівня респіраторно-кардіальної синхронізації) [2, 7, 8, 14]. Методи оцінки ФР продовжують розвиватися, і зараз існують програмно-апаратні комплекси, поліпараметричні та інформаційні технології, що дозволяють проводити моніторинг постійно, дистанційно та під час будь-якої діяльності [14].

Для дослідження ФР організму використовуються різноманітні навантажувальні проби, основними з яких є:

- Проби з динамічним фізичним навантаженням (велоергометрія, тредміл-тест);
- Проби з ізометричним навантаженням (жим кисті, утримання ваги);
- Психоемоційні проби (виконання логічного, математичного чи механічного завдання при лімітованому часі чи несприятливих умовах оточуючого середовища; наприклад, коректурна проба);
- Фармакологічні проби (введення фармакологічних препаратів, що призводять до змін гемодинаміки);
- Проби зі зміною положення тіла у просторі (ортостатична, кліностатична, проби з прискоренням);
- Метаболічні навантажувальні проби (з жировим навантаженням, глюкозотолерантний тест);

- Трансезофагальна кардіостимуляція (для оцінки провідної системи серця та провокації ішемії міокарду);
- Тест зорово-моторної реакції (за Т. Д. Лоскутовою);
- Тест з регламентованим глибоким диханням та ін. [14].

Для визначення фізичної працездатності найчастіше використовуються Гарвардський степ-тест, степ-ергометрія, субмаксимальний тест PWC_{170}, визначення величини максимального споживання кисню [12, 14, 22]. Тести для оцінки серцево-судинної системи є найбільш розповсюдженими та застосовуються при масових обстеженнях, адже не потребують багато часу та спеціального обладнання і є інформативними; серед них найчастіше використовують пробу Руф'є-Діксона, Мартіне-Кушелевського, пробу за Квергом, холодову пробу [8, 9, 12, 14, 22]. Для оцінки системи дихання застосовують проби Штанге, Генчі, Серкіна, Розенталя, з довільною затримкою дихання [9, 14].

Як відомо, загальний адаптаційний синдром (Г. Сельє, 1936) являє собою універсальну відповідь організму на стресові впливи будь-якої природи і проявляється однотипово, у вигляді мобілізації функціо-нальних резервів організму, які забезпечують запас потужності системи за умов дії неадекватних факторів на організм, та завдяки цьому вихідний рівень функціонування знижується. Тому важливо враховувати стан функціональних резервів організму у разі прогнозування, діагностики та профілактики розвитку патологічних станів. Зіставлення фізіологічних ефектів різних за своєю природою факторів навколишнього середовища (кліматичних, професійних, соціальних та психологічних) показує, що крім своєрідності реакцій у відповідь на кожен з вказаних факторів, спостерігається їх накладення та потенціювання ефектів, що необхідно брати до уваги при визначенні рівня функціональних резервів та складанні науково обґрунтованого прогнозу можливості розвитку патологічних станів.

References

1. Samokysh II, Pryymakov OO. Rozuminnya sutnosti funktsionalnykh rezerviv organizmu lyudyny fakhivtsyamy riznykh galuzey nauky [Understanding the essence of the functional reserves of the human body by specialists in various fields of science]. Naukovyy chasopys Natsionalnogo pedagogichnogo universytetu imeni MP Dragomanova. *Seriya 15: Naukovo-pedagogichni problemy fizychnoyi kultury (fizychna kultura i sport).* 2017; 2017: 428–31. [Ukrainian]
2. Zavalnyuk OL. Doslidzhennya stanu zdorov'ya studentskoyi molodi –problemy, perspektyvy [Research on the health of student youth – problems, prospects]. *Suchasni problemy biologichnoyi nauky ta metodyka yiyi vykladannya u zakladakh vyshchoyi osvity*. 2017; 2017: 300–6. [Ukrainian]
3. Grygus I, Starikov V, Yevtukh M. Otsinyuvannya funktsionalnykh rezervnykh mozhlyvostey organizmu ta pokrashchennya fizychnoyi pratsezdatnosti studentiv [Assessment of functional reserve capacity of the body and improvement of physical performance of students]. *Fizychna kultura, sport ta zdorov'ya natsiyi*. 2016; 20: 51–6. [Ukrainian]
4. Boyko G, Mishchuk D. Otsinka adaptatsiynogo potentsialu organizmu studentiv na osnovi analizu variabelnosti sertsevogo rytmu [Assessment of the adaptive potential of the student body based on the analysis of heart rate variability]. *Fizychna kultura, sport ta zdorov'ya natsiyi.* 2016; 20: 417–23. [Ukrainian]
5. Bodnar IR. Objective criteria for determination of functional-reserve potentials of secondary school age pupils. *Pedagogics, psychology, medical-biological problems of physical training and sports*. 2015; 19(11): 11–9. doi: 10.15561/18189172.2015.1102
6. Jazwinski SM, Kim S. Metabolic and genetic markers of biological age. *Frontiers in genetics*. 2017; 8: 64. PMID: 28588609. PMCID: PMC5440459. doi: 10.3389/fgene.2017.00064
7. Martyniuk OV, Vilyanskiy VN. Assessment of students' health condition by indicators of adaptation potential, biological age and bio-energetic reserves of organism. *Physical education of students*. 2015; 19(3): 20–8. doi: 10.15561/20755279.2015.0303
8. Kurzanov AN. Funktsyonalnye rezervy organyzma v rakurse klynycheskoy fyzyologyy [Functional reserves of the body in the perspective of clinical physiology]. *Sovremennye problemy nauky y obrazovanyya*. 2015; 4: 290–6. [Russian]
9. Chekalova NG, Sylkyn YuR, Matveeva NA. Osobennosty funktsyonalnykh rezervov organyzma shkolnykov v dynamyke obuchenyya [Features of functional reserves of the body of schoolchildren in the dynamics of learning]. *Medytsynskyy almanakh*. 2016; 5(45): 232–4. [Russian] doi: 10.21145/2499-9954-2016-5-232-234
10. Shkvyryna OY, Trokhymchuk LF, Khasanova NN. Dynamyka funktsyonalnogo sostoyanyya organyzma podrostkov 12 –13 let kak kryteryy adaptatsyy k obrazovatelnoy srede [Dynamics of the functional state of the body of adolescents 12-13 years as a criterion for adaptation to the educational environment]. *Vestnyk Adygeyskogo gosudarstvennogo unyversyteta. Seryya 4: Estestvenno-matematycheskye y tekhnycheskye nauky.* 2014; 1(133): 59–66. [Russian]
11. Deryagyna LE, Bestaeva AL, Shypyleva NV. Funktsyonalnye rezervy kardyorespyratornoy systemy y osobennosty vegetatyvnoy regulyatsyy rytma serdtsa u kursantov unyversyteta MVD pervogo goda obuchenyya [Functional reserves of cardiorespiratory system and features of autonomic regulation of heart rhythm in first year students of the Ministry of Internal Affairs]. *Zhurnal medyko-byologycheskykh yssledovanyy*. 2015; 4: 32–41. [Russian] doi: 10.17238/issn2308-3174.2015.4.32

12. Kurzanov AN, Zabolotskykh NV, Manuylov AM. Klynyko-fyzyologycheskye aspekty dyagnostyky funktsyonalnykh rezervov organyzma [Clinical and physiological aspects of diagnostics of functional reserves of an organism]. *Kubanskyy nauchnyy medytsynskyy vestnyk*. 2015; 6(155): 73–7. [Russian]
13. Solodkov A, Sologub E. Fyzyologyya cheloveka. Obshchaya. Sportyvnaya. Vozrastnaya [Human physiology. General. Sports. Adult]. Uchebnyk. 8-e yzd. M: Sport; 2018. 620 p. [Russian]
14. Kurzanov AN, Zabolotskykh NV, Kovalev DV. Funktsyonalnye rezervy organyzma [Functional reserves of the body]. Monografyya. M: Yzdatelskyy dom Akademyy Estestvoznanyya; 2016. 96 p. [Russian]
15. Apanasenko GL. Kak ostanovyt epydemyyu khronycheskykh neynfektsyonnykh zabolevaniy [How to stop the epidemic of chronic noncommunicable diseases]. *Dovkillya ta zdorov'ya*. 2017; 1: 19–22. [Russian]
16. Apanasenko G, Gavrylyuk V. Byologycheskaya degradatsyya HOVO SAPIENS: puty protyvodeystvyya. Osnovy. Kontseptsyy. Metody [Biological degradation of HOVO SAPIENS: ways to counteract it. The basics. Concepts. Methods]. Saarbrücken, Deutschland: Palmarium Academic Publishing; 2014. 96 p. [Russian] doi: 10.11603/mie.1996-1960.2015.4.5454
17. World Health Organization. Global action plan for the prevention and control of noncommunicable diseases 2013–2020. Available from: http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/94384/9789241506236_eng.pdf; jsessionid=130D6BE852348B2A5A997F07422AF1F4?sequence=1
18. World Health Organization. Noncommunicable diseases. Available from: http://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/noncommunicable-diseases
19. Dobryanska O. Osoblyvosti zastosuvannya kompleksnykh pokaznykiv riznykh rivniv pid chas otsinyuvannya vplyvu dovkillya na formuvannya donozologichnykh porushen zdorov'ya ditey doshkilnogo viku [Features of application of complex indicators of different levels when assessing the environmental impact on the formation of pre-natal health disorders of preschool children]. *Pedagogichni nauky: teoriya, istoriya, innovatsiyni tekhnologiyi*. 2016; 3: 128–37. [Ukrainian]
20. Nicolaides NC, Charmandari E, Kino T, Chrousos GP. Stress-related and circadian secretion and target tissue actions of glucocorticoids: Impact on health. *Frontiers in endocrinology*. 2017; 8: 70. PMID: 28503165. PMCID: PMC5408025. DOI: 10.3389/fendo.2017.00070
21. Leliavski A, Dumbell R, Ott V, Oster H. Adrenal clocks and the role of adrenal hormones in the regulation of circadian physiology. *Journal of biological rhythms.* 2015; 30(1): 20–34. PMID: 25367898. DOI: 10.1177/0748730414553971
22. Yildizel SA, Kaplan G, Arslan Y, Yildirim MS, Ozturk AU. A study on the effects of weather conditions on the worker health and performance in a construction site. *Journal of Engineering Research and Applied Science*. 2016; 4(1): 291–5. doi: 10.1155/2016/5346213
23. De Freitas C. R. Weather and place-based human behavior: recreational preferences and sensitivity. *International journal of biometeorology*. 2015; 59(1): 55–63. PMID: 24710802. doi: 10.1007/s00484-014-0824-6

УДК 616.81 /. 821-057/87:612.59

ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ РЕЗЕРВЫ ОРГАНИЗМА КАК ПОКАЗАТЕЛЬ ЭФФЕКТИВНОСТИ РЕГУЛЯТОРНЫХ ПРОЦЕССОВ, ОБЕСПЕЧИВАЮЩИХ АДАПТАЦИЮ ОРГАНИЗМА К ДЕЙСТВИЮ ФАКТОРОВ ОКРУЖАЮЩЕЙ СРЕДЫ

Маракушин Д. И., Чернобай Л.В., Исаева И. М., Кармазина И. С., Ващук М. А., Алексеенко Р. В., Булинина А. Д., Зеленская Г. М.

Резюме. В настоящее время профилактическая медицина является основой системы здравоохранения развитых стран мира, а инвестиции в это направление признаны наиболее эффективными среди всех вложений в индустрию здоровья. При этом, профилактика – это не только стратегия предупреждения развития заболеваний, но и промоуция здоровья, то есть его поддержание и укрепление, а также ранняя донозологическая диагностика состояния здоровья. Согласно Международной классификации функционирования, ограничения жизнедеятельности и здоровья, функционирование организма рассматривается как комплексное взаимодействие между состоянием здоровья индивидуума, факторами окружающей среды и персональными факторами. Главной целью анализа функционального состояния организма является интеграция физических, ментальных и социальных аспектов состояния здоровья, то есть, данный подход позволяет рассматривать функционирование организма как интегративный показатель здоровья человека, его адаптивного поведения в социуме при учете влияния факторов внешней среды. Реалии настоящего времени требуют новой стратегии профилактического направления, в частности первичной профилактики, которая предусматривает не только предупреждение развития заболевания у здорового человека, но и раннюю донозологическую диагностику функционального состояния организма. В данной статье проведен анализ литературных данных на предмет количественной и качественной оценки уровня здоровья человека, а также анализ мировых тенденций по диагностике состояния здоровья и прогнозирования развития дезадаптационных расстройств.

Цель работы – провести анализ данных литературы по способам оценки функциональных резервов организма как показателя эффективности регуляторных процессов, обеспечивающих адаптацию организма к действию факторов окружающей среды. Как известно, общий адаптационный синдром (Г. Селье, 1936) представляет собой универсальный ответ организма на стрессовые воздействия любой природы и проявляется однотипно, в виде мобилизации функциональных резервов организма, которые обеспечивают запас мощности системы в условиях действия неадекватных факторов на организм, и благодаря этому исходный уровень функционирования снижается. Поэтому важно учитывать состояние функциональных резервов организма при прогнозировании, диагностике и профилактике развития патологических состояний. Сопоставление физиологических эффектов различных по своей природе факторов окружающей среды (климатических, профессиональных, социальных и психологических) показывает, что при своеобразии реакций в ответ на каждый из указанных факторов, наблюдается их наложение и потенцирование эффектов, что необходимо принимать во внимание при исследовании уровня функциональных резервов и составлении научно обоснованного прогноза возможности развития патологических состояний.

Ключевые слова: функциональные резервы организма, показатели эффективности регуляторных процессов, адаптация, влияние факторов окружающей среды.

UDC 616.81 /. 821-057/87:612.59

Functional Body Reserves as an Indicator of the Regulatory Processes Effectiveness ensuring the Body Adaptation to the Environmental Factors

Marakushin D. I., Chernobay L. V., Isaeva I. M., Karmazina I. S.,
Vashchuk M. A., Alekseenko R. V., Bulinina A. D., Zelenskaya G. M.

Abstract. Currently, preventive medicine is the basis of the healthcare system of the developed countries of the world, and investments in this direction are recognized as the most effective among all investments in the health industry. At the same time, when talking about prevention, one must keep in mind that this is not only a strategy for preventing the development of diseases as such, but also a promotion of health, that is, maintaining and strengthening it, as well as early prenosological diagnosis of the state of health. According to the International Classification of Functioning, Disability and Health, the functioning of an organism is considered to be a complex interaction between an individual's state of health, environmental factors and personal factors. The main goal of the analysis of the functional state of the body is the integration of physical, mental and social aspects of the state of health, that is, this approach allows us to consider functioning as an integrative indicator of human health at the level of the body, its adaptive behavior in social situations, taking into account the influence of environmental factors. That is, the current life requirements require a new strategy for the preventive direction, in particular primary prevention, which provides not only for the prevention of a disease formation in a healthy person and for the prevention of a disease development, but also for early prenosological diagnosis of the functional body state. This article analyzes the current view on the quantitative and qualitative assessment of human health based on the characteristics of autonomous regulation in the process of adaptation to environmental factors, assesses the current state of students' health. It also analyzes world trends in diagnosing health conditions and predicting the development of maladaptation disorders.

The purpose of the work was to analyze literature data on methods for assessing the functional body reserves as an indicator of the regulatory processes effectiveness ensuring the body adaptation to the environmental factors. The general adaptation syndrome (G. Selye, 1936) is known as a universal response of the body to stressful influences of any nature and manifests itself in the same way, in the form of mobilization of the functional reserves of the body providing the system's power reserve under conditions of inadequate factors on the body and, therefore, reducing the initial level of functioning.

Conclusion. Therefore, it is important to consider the state of the functional body reserves in predicting, diagnosing and preventing the development of pathological conditions. A comparison of the physiological effects of environmental factors of various nature (climatic, occupational, social, and psychological) showed that when the reactions in response to each of these factors were peculiar, they overlapped and potentiated effects, which must be taken into account when studying the level of functional reserves and making a scientifically based forecast for the possibility of developing pathological conditions.

Keywords: functional body reserves, indicators of the regulatory processes effectiveness, adaptation, the influence of environmental factors.

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 02.08.2019 р.
Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs05.01.029
УДК 616.61-008.6-006-089

Хареба Г. Г., Лісовий В. М., Щукін Д. В.

ОЦІНКА СКЛАДНОСТІ ОРГАНОЗБЕРІГАЮЧОЇ ХІРУРГІЇ ПУХЛИН НИРОК, СИСТЕМИ ТА ШКАЛИ НЕФРОМЕТРІЇ

Харківський національний медичний університет, Україна

tatyana.torak@gmail.com

Органозберігаюча хірургія пухлин нирок набуває все більшої популярності з метою збереження функції нирок та уникнення супутніх захворювань, пов'язаних з нирковою недостатністю. Вважаючи задовільні технічні, онкологічні та функціональні результати органозберігаючої хірургії місцево-розповсюджених пухлин нирки, її застосування щорічно збільшується на тлі удосконалення хірургічної техніки та накопичення досвіду хірургами. Технічна можливість виконання органозберігаючої хірургії, складність її виконання, можливі ускладнення та взагалі її доцільність залежать від значної кількості факторів. Застосування об'єктивних та відтворюваних методик запобігає суб'єктивності оцінки хірургічної ситуації та дає можливість стандартизувати тактику лікування. З цією метою застосовуються шкали нефрометрії, що дають урологу інформацію про складність майбутнього оперативного втручання за анатомо-топографічними характеристиками паренхімальних пухлин нирок та допомагають визначитися з типом операції.

У статті представлений огляд сучасних систем нефрометрії RENAL, PADUA, C-index та «площа контактної поверхні». Ці нефрометричні системи є аналогічно ефективними для прогнозування ризику органозберігаючої хірургії, корелюють з крововтратою, тривалістю операції, часом ішемії нирки, кількістю ускладнень, тривалості перебування в лікарні, часу ішемії нирки та конверсією органозберігаючої хірургії у нефректомію під час операції.

Застосування систем нефрометрії необхідно рекомендувати для визначення складності пухлини при плануванні оперативного втручання з приводу пухлин нирок, хоча міжнародні рекомендації щодо органозберігаючої хірургії пухлин нирок все ще засновані на клінічному розмірі пухлини.

Ключові слова: пухлини нирки, органозберігаюча хірургія, нефрометричні системи.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Тема запланована в межах наукового напрямку кафедральних досліджень «Удосконалення та розробка методів діагностики і хірургічного лікування захворювань і травм органів черевної порожнини та грудної клітки, судин верхніх та нижніх кінцівок з використанням мініінвазивних методик у пацієнтів на високий ризик розвитку післяопераційних ускладнень».

Вступ. Технічна можливість виконання органозберігаючої хірургії (ОЗХ), складність її виконання, можливі ускладнення та взагалі її доцільність залежать від значної кількості факторів, як загальних, так і тих що відносяться до особливостей самої пухлини нирки. Застосування, об'єктивних та відтворюваних методик запобігає суб'єктивності оцінки хірургічної ситуації та дає можливість стандартизувати тактику лікування. З цією метою застосовуються шкали нефрометрії, що дають урологу інформацію про складність майбутнього оперативного втручання за анатомо-топографічними характеристиками паренхімальних пухлин нирок та допомагають визначитися з типом операції: радикальна нефректомія (РН) або ОЗХ. Системи нефрометрії корелюють з крововтратою, тривалістю операції, часом ішемії нирки, кількістю ускладнень та конверсією ОЗХ у нефректомію під час операції [1]. Системи нефрометрії базуються на методах візуалізації до операції і оцінюють особливості пухлини та її взаємовідносини з оточуючими анатомічними тканинами [2].

Нефрометрія RENAL

Система RENAL містить в собі оцінку 5 анатомічних, радіологічних властивостей: (R) – максимальний діаметр пухлини, (E) - екзофітне /ендофітне розташування пухлини в нирці, (N) – взаємовідносини пухлини зі збиральною системою нирки, (A) - переднє (a) або заднє (p) або ні переднє ні заднє розташування пухлини, (L) – розташування пухлини відносно полярних ліній. Полярні лінії визначаються площинами, в яких вперше видно медіальну губу паренхіми. Суфікс hilar (h) додається для пухлин, які прилягають до головної ниркової артерії або вени. Кожному фактору призначається від 1-го до 3-х балів, що в підсумку може складати від 3-х (найменш складна для резекції пухлина) до 12-ти балів (найбільш складна). Новоутворення оцінюються як низька складність (4–6 балів), середня складність (7–9 балів) або висока складність

(10–12 балів) [3]. Для полегшення розрахунків було розроблено інтернет-ресурс www.nephrometry.com

Класифікація PADUA

Назва цієї системи походить як абревіатура фрази «Preoperative Aspects and Dimensions Used for an Anatomical» - передопераційні аспекти і розміри, що використовуються для анатомії (PADUA). Ця система складається з оцінки 6 параметрів та літери, що вказує на переднє або заднє розташування пухлини в нирці. Оцінка включає місця розташування пухлини (полярність), глибину розташування в паренхіми, латеральне або медіальне розташування, ураження збиральної системи, залучення синуса нирки та максимальний розмір пухлини. Полярні лінії визначаються як ті, що проходять через верхній та нижній край ниркового синуса. Результатом є сума цих параметрів з мінімальною оцінкою 6 та максимумом 14 балів. Органозберігаюча операція низької складності відповідає 6-7 балам, помірної складності 8-9 балам, та високої складності – оцінка 10-14 балів, що корелює з ризиком загальних ускладнень [4]. Порівняльний огляд параметрів нефрометричних шкал RENAL та PADUA представлений в **таблиці 1**.

C-index

Індекс центральності (C-index) суттєво відрізняється від шкали RENAL та класифікації PADUA. C-index – це показник, що заснований на розмірі пухлини та відстані від периферії пухлини до центру нирки, який, як вважають, є найважливішим чинником, що визначає складність резекції [5].

Математичне обчислення C-індексу визначає особливості розташування пухлини в нирці. Якщо C-індекс = 0, то пухлина розміщується в центрі нирки. Якщо C-індекс =1, то новоутворення своїм краєм прилягає до центра нирки. Пухлини, в яких C-індекс >1, розміщені подалі від центра нирки.

C-index збільшується зі збільшенням відстані периферії пухлини від ниркового центру, а хірургічна резекція стає легшою. В мережі доступна електронна таблиця, яка полегшує обчислення показника C-index (http://my.clevelandclinic.org/Documents/Urology/Centrality Index2.xls).

Площа контактної поверхні

Чим більша площа поверхні контакту між пухлиною та навколишньою нирковою паренхімою, тим більша кількість видаленої тканини нирок та більша площа паренхіми задіється для реноррафії, що необхідна під час резекції нирки. Площа контактної поверхні – це описова рентгенологічна дані на основі КТ, що може краще відображати складність пухлини шляхом чисельного поєднання двох важливих аспектів, розміру пухлини та відсотку ендофітного компонента, в єдиний радіологічно вимірюваний параметр. За допомогою програмного забезпечення для тривимірної візуалізації окружність пухлини та її внутрішньопаренхімний компонент відображаються вручну. Потім програмне забезпечення для обробки зображень автоматично обчислює об'єм пухлини та її внутрішньопаренхімний компонент. Загальна площа поверхні пухлини розраховується за формулою $4\pi r^2$ (r = радіус пухлини). Площу контактної поверхні отримують шляхом

Таблиця 1 – Огляд параметрів систем нефрометрії RENAL та PADUA

Показник	RENAL	PADUA
Максимальний діаметр	1 бал: ≤4 cm	1 бал: ≤4 cm
	2 бали: >4 – <7 cm	2 бали: 4–7 cm
	3 бали: ≥7 cm	3 бали: >7 cm
Екзофітне/ендофітне розташування	1 бал: ≥50% екзофітно	1 бал: ≥50% екзофітно
	2 бали: <50% екзофітно	2 бали: <50% екзофітно
	3 бали: повністю ендофітне	3 бали: повністю ендофітне
Збиральна система нирки	1 бал: відстань >7 mm	1 бал: не залучена
	2 бали: відстань 4–7 mm	2 бали: залучена
	3 бали: відстань ≤4 mm	
Полярність пухлини	1 бал: повністю вище або нижче полярної лінії	1 бал: верхній або нижній полюс
	2 бали: перетинає полярну лінію	2 бали: середня частина нирки бали
	3 бали: >50% перетинає полярну лінію або знаходиться між полярними лініями	
Латеральне / медіальне розташування	–	1 бал: латеральне розташування
	–	2 бали: медіальне розташування
Нирковий синус	Входить до оцінки збиральної системи	1 бал: не залучений
		2 бали: залучений
Переднє/заднє розташування	Бали не додаються	Бали не додаються

множення площі поверхні пухлини на відсоток внутрішньопаренхімного компонента. Для площі контактної поверхні >20 см^2 прогнозується несприятливі характеристики пухлини (більший розмір пухлини, більший об'єм, більша складність операції) та гірші періопераційні результати (більше втрата об'єму паренхіми, більша крововтрата та більше ускладнень) порівняно з показником <20 см^2 [6].

Загальний огляд досліджень систем нефрометрії

У системах RENAL і PADUA для оцінки новоутворень існує небагато відмінностей [7]. Обидві системи призначають майже однакові бали за максимальний розмір пухлини. Єдина відмінність полягає для пухлини з максимальним розміром 7,0 см, яка була б оцінена як 3 бали згідно системи RENAL та 2 бали згідно PADUA. У класифікації PADUA нирковий синус та збиральна система оцінюються окремо за шкалою 1–2, порівняно з одним показником (1-3 балів) в системі RENAL. Також через різні визначення полярних ліній, полярне розташування може бути призначене по-різному. Дві системи демонструють добре корелюють друг з другом з співвідношенням 0,7–0,9 [8, 9]. Хоча система C-index містить лише дві змінні, є відмінна кореляція коефіцієнтів цієї системи з балами систем RENAL та PADUA (0,4–0,6) [7]. Хоча площа контактної поверхні добре корелює із системами RENAL, PADUA та C-index, початкові дані дозволяють припустити, що площа контактної поверхні може бути більш точною системою при прогнозуванні періопераційних ускладнень [6].

Було проведено численні дослідження систем нефрометрії. Хоча існують суперечливі дані, більшість досліджень свідчать про те, що нефрометричні системи є аналогічно ефективними для прогнозування ризику загальних ускладнень, втрати крові, тривалості перебування в лікарні та часу ішемії (**табл. 2**) [10].

Кілька повідомлень співвідносили показники нефрометрії з післяопераційною функцією нирок [7, 29]. Параметри нефрометрії були пов'язані з патологічними факторами. На основі параметрів оцінки RENAL були розроблені номограми, що прогнозують злоякісність новоутворення [30]. Для

Таблиця 2 – Дослідження, за системами нефрометрії RENAL, PADUA та C index, та їх ефективність щодо прогнозування ускладнень ОЗХ

Дослідження	*n*	Ускладнення	Час ішемії	Крововтрата	Час госпіталізації
RENAL					
Hayn et al [11]	141	не суттєво	+	+	+
Simhan et al [12]	390	Значні (Clavien-Dindo 3-5)	+	+	+
Hew et al [13]	134	+	+	n/a	n/a
Kruck et al [14]	81	не суттєво	не суттєво	+	+
Lavallée et al [8]	78	n/a	+	n/a	n/a
Bylund et al [7]	162	n/a	+	+	n/a
Png et al [9]	83	не суттєво	+	не суттєво	n/a
Long et al [15]	177	не суттєво	не суттєво	не суттєво	не суттєво
Stroup et al [16]	194	не суттєво	n/a	n/a	n/a
Mayer et al [17]	67	n/a	+	не суттєво	n/a
Liu et al [18]	181	+	+	не суттєво	не суттєво
Altunrende et al [19]	181	n/a	не суттєво	n/a	n/a
Mufarrij et al [20]	92	не суттєво	+	+	Не значущі
Bruner et al [21]	155	Сечові нориці	n/a	n/a	n/a
Okhunov et al [22]	101	не суттєво	+	не суттєво	не суттєво
PADUA					
Hew et al [13]	134	+	+	n/a	n/a
Kruck et al [14]	81	n/a	не суттєво	+	+
Lavallée et al [8]	78	n/a	+	n/a	n/a
Bylund et al [7]	162	n/a	+	не суттєво	n/a
Okhunov et al [22]	101	не суттєво	+	не суттєво	n/a
Ficarra et al [23]	347	+	+	+	n/a
Waldert et al [24]	240	+	+	-	n/a
Kong et al [25]	195	+	+	не суттєво	n/a
Mottrie et al [26]	62	+	+	+	n/a
Tyritzis et al [27]	74	+	n/a	n/a	n/a
Minervini et al [28]	244	+	n/a	n/a	n/a
C index					
Lavallée et al [8]	78	n/a	+	n/a	n/a
Bylund et al [7]	172	n/a	+	не суттєво	n/a
Okhunov et al [22]	101	не суттєво	+	не суттєво	+

обох номограм максимальний розмір пухлини був найважливішим нефрометричним показником [31]. Також дослідження показали, що більш висока складність пухлини за оцінкою RENAL пов'язана зі диференціюванням та підтипом світло-клітинної карциноми нирки [32, 33].

Існують ряд досліджень, що вивчали цінність нефрометричних систем в оцінці ризику конверсії до радикальної нефректомії у пацієнтів яким планувалася ОЗХ. Взагалі частота конверсії в радикальну нефректомію коливається від 1,4% до 33,5% [34, 35].

У 2019 році Dahlkamp та ін. оцінювали здатність систем нефрометрії RENAL та PADUA передбачати ризик конверсії до нефректомії у пацієнтів з пухлинами нирок яким передбачалася органозберігаюча хірургія. Автори проаналізували загалом 229 пацієнтів, яким була запланована на ОЗХ в одному закладі в період з січня 2013 року по травень 2017 року, і повідомили про загальну частоту конверсії 13,5%. Найбільш частими причинами конверсії були інфільтрація пухлиною воріт нирки (38,7%) та мультифокальність пухлини (22,6%) [36]. З огляду на передопераційні характеристики пухлини, 36,2% та 49,3% випадків були класифіковані як складні випадки для ОЗХ (за оцінкою PADUA ≥10 та за оцінкою RENAL ≥8) відповідно. Частота конверсії становила 4% та 30% при пухлинах низької та високої складності відповідно, визначених відповідно до класифікаці ї PADUA. Аналогічно, коефіцієнт конверсії становив 4% та 23% при пухлинах низької та високої складності відповідно до системи нефрометрії RENAL. При цьому оцінка за шкалою PADUA ≥10 та оцінка за шкалою RENAL ≥8 були незалежними прогнозами конверсії до нефректомії, коли їх коригували з віком пацієнта та показником коморбідності.

Зокрема, Dahlkamp та ін. також продемонстрували, що обидві системи RENAL та PADUA мають однакові показники в прогнозуванні конверсії незалежно від того, чи розраховувались бали лікарями, які не мають спеціалізованої рентгенологічної підготовки, або сертифікованими радіологами. Практичні наслідки полягають у тому, що урологи можуть належним чином обчислити показники нефрометрії, коли ця інформація не включена до висновку КТ або МРТ. Більшість параметрів, включених до цих систем, зазвичай не описуються у підсумковому рентгенологічному звіті, але завжди оцінюються хірургами в процесі прийняття рішень. Системи підрахунку нефрометрії перевели суб'єктивну оцінку хірургів у стандартизований інструмент, здатний запропонувати об'єктивний бал. Через десять років після впровадження шкал нефрометрії RENAL у США та класифікації PADUA в Європі, ці системи досі не широко використовуються рентгенологами і, на жаль, все ще не включаються у звичайні рентгенологічні звіти [37].

Міждисциплінарна угода між урологами та рентгенологами може бути додатково розширена за допомогою нової спрощеної версії класифікації PADUA, нещодавно запропонованої Ficarra et al. Спрощена нефрометрична система PADUA REnal (SPARE) не включає два показники оцінки оригінальної системи PADUA, щодо оцінки полярного розташування пухлини та ураження верхньої частини збиральної системи нирки, що є найбільш складними крокам у калькуляції балів [38]. Зараз проводяться перспективні дослідження для оцінки цієї системи.

Жодна з існуючих зараз нефрометричних систем не може бути визнана ідеальною. Наукові дослідження з удосконалення нефрометритричних систем постійно продовжуються. Українськими науковцями визначено, що найбільш значущими показниками для вибору тактики оперативного лікування хворих є обсяг збереженої паренхіми нирки, максимальний розмір та локалізація пухлини. На підставі цих даних, Стаховський Е. А., та співавтори розробили систему оцінки пухлинного ураження нирки NCIU-nephrometry. В її основі є показник обсяг функціонуючої паренхіми (ОФП) який повинен залишитися в нирці після ОЗХ. Автори відзначають, що при розташуванні пухлини в ділянці полюсів чи бічному сегменті пороговим значенням ОФП нирки, за якого доцільно виконувати ОЗХ, є величина понад 55%; при розташуванні пухлини у середньому сегменті основним показанням до здійснення ОЗХ є її максимальний розмір до 4 см [39].

Подальшим напрямком вдосконалення та правильного застосування нефрометричних систем є використання тривимірних віртуальних моделей. Porpiglia et al., у 2019 році продемонстрували, що тривимірні віртуальні моделі є більш точними, ніж двовимірна стандартна візуалізація, для визначення кількості балів з шкалою PADUA та оцінки складності органозберігаючої хірургії пухлин нирок [40].

Безперечно, застосування систем нефрометрії необхідно рекомендувати для визначення складності пухлини при плануванні ОЗХ пухлин нирок. Проте міжнародні рекомендації щодо органозберігаючої хірургії нирок, все ще засновані на клінічному розмірі пухлини [41].

Заключення. У підсумку можна сказати, що шкали нефрометрії є сучасним інструментом, які засновані на методах візуалізації, що дає хірургу інформацію про складність майбутнього оперативного втручання, допомагають визначитися з типом

операції та передбачає потенційні ризики майбутньої ОЗХ нирок. Системи нефрометрії добре корелюють з крововтратою, тривалістю операції, часом ішемії нирки, кількістю ускладнень та ризиком конверсії ОЗХ у нефректомію.

Ряд нефрометрій є досить простими і можуть розраховуватись самими хірургами, що дає урологам уніфікований, об'єктивний, стандартизований метод оцінки пухлин нирки. При цьому радіологи не завжди використовують дані методи оцінки пухлин і саме через це системи нефрометрії потребують більш широкого застосування, популяризації та подальшого вдосконалення.

Перспективи подальших досліджень. Загальноприйнятими шкалами нефрометрії є: RENAL, PADUA, C-index та площа контактної поверхні. Ці нефрометричні системи є аналогічно ефективними для прогнозування ризику ОЗХ. Вони добре корелюють одна з одною, але жодна з них не задовольняє повністю потреби урологів, що займаються ОЗХ пухлин нирок, і саме тому потрібні подальші дослідження в цьому напрямку.

References

1. Canter D, Kutikov A, Manley B, Egleston B, Simhan J, Smaldone M, et al. Utility of the R.E.N.A.L. nephrometry scoring system in objectifying treatment decision-making of the enhancing renal mass. *Urology.* 2011; 78: 1089–94. PMID: 22054378. PMCID: PMC3477543. DOI: 10.1016/j.urology.2011.04.035
2. Lieser G, Simmons MN. Developments in kidney tumor nephrometry. *Postgrad Med*. 2011; 123: 35–42. PMID: 21566414. doi: 10.3810/pgm.2011.05.2282
3. Kutikov A, Uzzo RG. The R.E.N.A.L. nephrometry score: a comprehensive standardized system for quantitating renal tumor size, location and depth. *J Urol*. 2009; 182: 844-53. doi: 10.1016/j.juro.2009.05.035
4. Ficarra V, Novara G, Secco S, Macchi V, Porzionato A, De Caro R, et al. Preoperative aspects and dimensions used for an anatomical (PADUA) classification of renal tumours in patients who are candidates for nephron-sparing surgery. *Eur Urol*. 2009; 56: 786–93. PMID: 19665284. DOI: 10.1016/j.eururo.2009.07.040
5. Simmons MN, Ching CB, Samplaski MK, Park CH, Gill IS. Kidney tumor location measurement using the C index method. *J Urol*. 2010; 183: 1708–13.
6. Leslie S, Gill IS, de Castro Abreu AL, Rahmanuddin S, Gill KS, Nguyen M, et al. Renal tumor contact surface area: a novel parameter for predicting complexity and outcomes of partial nephrectomy. *Eur Urol*. 2014; 66: 884–93. PMID: 24680360. DOI: 10.1016/j.eururo.2014.03.010
7. Bylund JR, Gayheart D, Fleming T, Venkatesh R, Preston DM, Strup SE, et al. Association of tumor size, location, R.E.N.A.L. PADUA and centrality index score with perioperative outcomes and postoperative renal function. *J Urol.* 2012; 188: 1684–9. PMID: 22998902. DOI: 10.1016/j.juro.2012.07.043
8. Lavallée LT, Desantis D, Kamal F, Blew B, Watterson J, Mallick R, et al. The association between renal tumour scoring systems and ischemia time during open partial nephrectomy. *Can Urol Assoc J.* 2013; 7: E207–14. PMID: 22630339. PMCID: PMC3650784. DOI: 10.5489/cuaj.11202
9. Png KS, Bahler CD, Milgrom DP, Lucas SM, Sundaram C. The role of R.E.N.A.L. nephrometry score in the era of robot assisted partial nephrectomy. *J Endourol*. 2013; 27: 304–8.
10. Klatte T, Ficarra V, Gratzke C, Kaouk J, Kutikov A, Macchi V, et al. A literature review of renal surgical anatomy and surgical strategies for partial nephrectomy. *Eur Urol*. 2015; 68: 980-92. PMID: 25911061. PMCID: PMC4994971. doi: 10.1016/j.eururo.2015.04.010
11. Hayn MH, Schwaab T, Underwood W, Kim HL. RENAL nephrometry score predicts surgical outcomes of laparoscopic partial nephrectomy. *BJU Int.* 2011; 108: 876–81.
12. Simhan J, Smaldone MC, Tsai KJ, Canter DJ, Li T, Kutikov A, et al. Objective measures of renal mass anatomic complexity predict rates of major complications following partial nephrectomy. *Eur Urol*. 2011; 60: 724–30. PMID: 21621910. PMCID: PMC3319121. DOI: 10.1016/j.eururo.2011.05.030
13. Hew MN, Baseskioglu B, Barwari K, Axwijk PH, Can C, Horenblas S, et al. Critical appraisal of the PADUA classification and assessment of the R.E.N.A.L. nephrometry score in patients undergoing partial nephrectomy. *J Urol*. 2011 Jul; 186(1): 42-6.
14. Kruck S, Anastasiadis AG, Walcher U, Stenzl A, Herrmann TR, Nagele U. Laparoscopic partial nephrectomy: risk stratification according to patient and tumor characteristics. *World J Urol*. 2012; 30: 639–46.
15. Long JA, Arnoux V, Fiard G, Autorino R, Descotes JL, Rambeaud JJ, et al. External validation of the RENAL nephrometry score in renal tumours treated by partial nephrectomy. *BJU Int.* 2013; 111: 233–9. PMID: 22788546. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2012.11339.x
16. Stroup SP, Palazzi K, Kopp RP, Mehrazin R, Santomauro M, Cohen SA, et al. RENAL nephrometry score is associated with operative approach for partial nephrectomy and urine leak. *Urology*. 2012; 80: 151–6. PMID: 22748871. DOI: 10.1016/j.urology.2012.04.026
17. Mayer WA, Godoy G, Choi JM, Goh AC, Bian SX, Link RE. Higher RENAL Nephrometry Score is predictive of longer warm ischemia time and collecting system entry during laparoscopic and robotic-assisted partial nephrectomy. *Urology*. 2012; 79: 1052–6.

18. Liu ZW, Olweny EO, Yin G, Faddegon S, Tan YK, Han WK, et al. Prediction of perioperative outcomes following minimally invasive partial nephrectomy: role of the R.E.N.A. L nephrometry score. *World J Urol*. 2013; 31: 1183–9. PMID: 22544340. DOI: 10.1007/s00345-012-0876-3
19. Altunrende F, Laydner H, Hernandez AV, Autorino R, Khanna R, White MA, et al. Correlation of the RENAL nephrometry score with warm ischemia time after robotic partial nephrectomy. *World J Urol*. 2013; 31: 1165–9. PMID: 22527672. DOI: 10.1007/s00345-012-0867-4
20. Mufarrij PW, Krane LS, Rajamahanty S, Hemal AK. Does nephrometry scoring of renal tumors predict outcomes in patients selected for robot-assisted partial nephrectomy? *J Endourol*. 2011; 25: 1649–53. PMID: 21851270. DOI: 10.1089/end.2011.0003
21. Bruner B, Breau RH, Lohse CM, Leibovich BC, Blute ML. Renal nephrometry score is associated with urine leak after partial nephrectomy. *BJU Int*. 2011; 108: 67–72.
22. Okhunov Z, Rais-Bahrami S, George AK, Waingankar N, Duty B, Montag S, et al. The comparison of three renal tumor scoring systems: C-Index, P.A.D.U.A., and R.E.N.A.L. nephrometry scores. *J Endourol*. 2011 Dec; 25(12): 1921-4.
23. Ficarra V, Bhayani S, Porter J, Buffi N, Lee R, Cestari A, et al. Predictors of warm ischemia time and perioperative complications in a multicenter, international series of robot-assisted partial nephrectomy. *Eur Urol*. 2012; 61: 395–402. PMID: 22079308. DOI: 10.1016/j.eururo.2011.10.046
24. Waldert M, Waalkes S, Klatte T, Kuczyk MA, Weibl P, Schüller G, et al. External validation of the preoperative anatomical classification for prediction of complications related to nephron-sparing surgery. *World J Urol*. 2010; 28: 531–5. PMID: 20607246. DOI: 10.1007/s00345-010-0577-8
25. Kong W, Zhang J, Dong B, Chen Y, Xue W, Liu D, et al. Application of a standardized anatomical classification in a Chinese partial nephrectomy series. *Int J Urol*. 2012; 19: 551–8. PMID: 22462720. DOI: 10.1111/j.1442-2042.2012.02973.x
26. Mottrie A, Schatteman P, De Wil P, De Troyer B, Novara G, Ficarra V. Validation of the preoperative aspects and dimensions used for an anatomical (PADUA) score in a robot-assisted partial nephrectomy series. *World J Urol*. 2013; 31: 799–804.
27. Tyritzis SI, Papadoukakis S, Katafigiotis I, Adamakis I, Anastasiou I, Stravodimos KG, et al. Implementation and external validation of Preoperative Aspects and Dimensions Used for an Anatomical (PADUA) score for predicting complications in 74 consecutive partial nephrectomies. *BJU Int.* 2012; 109: 1813–8. PMID: 21981696. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2011.10644.x
28. Minervini A, Vittori G, Salvi M, Sebastianelli A, Tuccio A, Siena G, et al. Analysis of surgical complications of renal tumor enucleation with standardized instruments and external validation of PADUA classification. *Ann Surg Oncol.* 2013; 20: 1729–36. PMID: 23263701. DOI: 10.1245/s10434-012-2801-9
29. Simmons MN, Hillyer SP, Lee BH, Fergany AF, Kaouk J, Campbell SC. Nephrometry score is associated with volume loss and functional recovery after partial nephrectomy. *J Urol*. 2012; 188: 39–44.
30. Kutikov A, Smaldone MC, Egleston BL, Manley BJ, Canter DJ, Simhan J, et al. Anatomic features of enhancing renal masses predict malignant and high-grade pathology: a preoperative nomogram using the RENAL nephrometry score. *Eur Urol*. 2011; 60: 241–8. PMID: 21458155. PMCID: PMC3124570. DOI: 10.1016/j.eururo.2011.03.029
31. Wang HK, Zhu Y, Yao XD, Zhang SL, Dai B, Zhang HL, et al. External validation of a nomogram using RENAL nephrometry score to predict high grade renal cell carcinoma. *J Urol*. 2012; 187: 1555–60. PMID: 22425078. DOI: 10.1016/j.juro.2011.12.099
32. Satasivam P, Sengupta S, Rajarubendra N, Chia PH, Munshey A, Bolton D. Renal lesions with low R.E.N.A.L. Nephrometry score are associated with more indolent renal cell carcinomas (RCCs) or benign histology: findings in an Australian cohort. *BJU Int*. 2012; 109(Suppl 3): 44–7.
33. Mullins JK, Kaouk JH, Bhayani S, Rogers CG, Stifelman MD, Pierorazio PM, et al. Tumor complexity predicts malignant disease for small renal masses. *J Urol*. 2012; 188: 2072–6. PMID: 23083863. DOI: 10.1016/j.juro.2012.08.027
34. Khandwala YS, Jeong IG, Kim JH, Han DH, Li S, Wang Y, et al. The incidence of unsuccessful partial nephrectomy within the United States: a nationwide population-based analysis from 2003 to 2015. *Urol Oncol*. 2017; 35: 672.e7-672.e13. PMID: 28889920. doi: 10.1016/j.urolonc.2017.08.014
35. Arora S, Chun B, Ahlawat RK, Abaza R, Adshead J, Porter JR, et al. Conversion of robot-assisted partial nephrectomy to radical nephrectomy: a prospective multi-institutional study. *Urology.* 2018; 113: 85-90. PMID: 29284123. DOI: 0.1016/j.urology.2017.11.046
36. Dahlkamp L, Haeuser L, Winnekendonk G, von Bodman C, Frey UH, Epplen R, et al. Interdisciplinary comparison of PADUA and R.E.N.A.L. scoring systems for prediction of conversion to nephrectomy in patients with renal mass scheduled for nephron sparing surgery. *J Urol*. 2019; 202(5): 890-8. PMID: 31145034. doi: 10.1097/JU.0000000000000361
37. Ficarra V, Rossanese M, Giannarini G, Crestani A, Simonato A, Inferrera A. The use of nephrometry scoring systems can help urologists predict the risk of conversion to radical nephrectomy in patients scheduled for partial nephrectomy. *Ann Transl Med*. 2019; 7(Suppl 6): S213. doi: 10.21037/atm.2019.08.92
38. Ficarra V, Porpiglia F, Crestani A, Minervini A, Antonelli A, Longo N, et al. The Simplified PADUA REnal (SPARE) nephrometry system: a novel classification of parenchymal renal tumours suitable for partial nephrectomy. *BJU Int*. 2019. [Epub ahead of print]. PMID: 30963680. DOI: 10.1111/bju.14772

39. Stakhovskiy EO, Voylenko OA, Vitruk YuV, Stakhovskiy OE. Zastosuvannya nefrometriyi dlya viboru taktiki likuvannya khvorikh z privodu nirkovoklitinnogo raku [The use of nephrometry for the choice of tactics for the treatment of patients with renal cell cancer]. *Klinichna khirurgiya*. 2015; 3: 55–60. [Ukrainian]
40. Porpiglia F, Amparore D, Checcucci E, Manfredi M, Stura I, Migliaretti G, et al. Three-dimensional virtual imaging of the renal tumors: a new tool to improve the accuracy of nephrometric scores. *BJU Int*. 2019 Dec; 124(6): 945-54. doi: 10.1111/bju.14894
41. EAU Guidelines. Edn presented at the EAU Annual Congress Barcelona 2019.

УДК 616.61-008.6-006-089

ОЦЕНКА СЛОЖНОСТИ ОРГАНОСОХРАНЯЮЩЕЙ ХИРУРГИИ ОПУХОЛИ ПОЧЕК, СИСТЕМЫ И ШКАЛЫ НЕФРОМЕТРИИ

Хареба Г. Г., Лесовой В. Н., Щукин Д. В.

Резюме. Органосохраняющая хирургия опухолей почек приобретает все большую популярность с целью сохранения функции почек и избежания сопутствующих заболеваний, связанных с почечной недостаточностью. Учитывая удовлетворительные технические, онкологические и функциональные результаты органосохраняющей хирургии местно-распространенных опухолей почки, ее применение ежегодно увеличивается на фоне совершенствования хирургической техники и накопления опыта хирургами. Техническая возможность выполнения органосохраняющей хирургии, сложность ее выполнения, возможные осложнения и вообще ее целесообразность зависят от большого количества факторов. Применение объективных и воспроизводимых методик предотвращает субъективность оценки хирургической ситуации и дает возможность стандартизировать тактику лечения. С этой целью применяются нефрометрические шкалы, что дают урологу информацию о сложности предстоящего оперативного вмешательства с анатомо-топографическими характеристиками паренхимальных опухолей почек, и помогают определиться с типом операции.

В статье представлен обзор современных систем нефрометрии RENAL, PADUA, C-index и «площадь контактной поверхности». Эти нефрометрические системы являются аналогично эффективными для прогнозирования риска органосохраняющей хирургии, коррелируют с кровопотерей, продолжительностью операции, временем ишемии почки, количеством осложнений, длительностью пребывания в больнице, временем ишемии почки и конверсией органосохраняющей хирургии в нефрэктомию во время операции.

Применение систем нефрометрии необходимо рекомендовать для определения сложности опухоли при планировании оперативного вмешательства по поводу опухолей почек, хотя международные рекомендации в отношении органосохраняющей хирургии опухолей почек все еще основаны на клиническом размере опухоли.

Ключевые слова: опухоли почки, органосохраняющая хирургия, нефрометрические системы.

UDC 616.61-008.6-006-089

Assessment of Complexity of Organ preserving Surgery of Kidney Tumors, Systems and Scales of Nephrometry

Khareba G. G., Lesovoy V. N., Schukin D. V.

Abstract. Organ preserving surgery for kidney tumors is gaining popularity with the purpose of preserving kidney function and avoiding comorbidities associated with kidney failure. Considering the satisfactory technical, oncological and functional results of organ preserving surgery of locally advanced kidney tumors, its use is increasing annually on the background of improvements in surgical technique and experience gained by surgeons.

Technical feasibility of performing organ preserving surgery, its complexity, its possible complications, and its usefulness in general depend on a large number of factors. The usage of objective and reproducible techniques prevents the subjectivity of evaluation of the surgical situation and allows standardization of treatment tactics. Thus, nephrometry scales are used to provide the urologist with information about the complexity of future surgery on the anatomic and topographic characteristics of parenchymal tumors of the kidney and help determine the type of surgery.

The article presents a comparative overview of modern RENAL, PADUA, C-index and "contact surface area" nephrometry systems. These nephrometric systems are similarly effective for risk prediction. Organ preserving surgery correlates with blood loss, duration of surgery, time of renal ischemia, number of complications, duration of inpatient treatment, time of renal ischemia, and conversion of organ preserving surgery to

nephrectomy. All nephrometric systems correlate well with each other, but the data suggest that the "contact surface area" may be a more accurate system in predicting perioperative complications. Nephrometry also correlates with post-operative renal function and some systems are capable of predicting the malignancy of the renal neoplasm and are associated with differentiation and subtype of renal cancer.

Nephrometric systems are effective in calculating done by urologists-surgeons regardless of radiologists. Nephrometry systems have become a standardized tool but are not widely used by radiologists. Interdisciplinary agreement between urologists and radiologists can be improved by developing new nephrometric systems. Prospective studies are now being conducted in this area.

Conclusion. None of the current nephrometric systems can be considered perfect and studies are continuing in this regard. It is determined that the volume of stored kidney parenchyma after organ preserving surgery is a significant indicator for choosing the tactics of surgical treatment of patients. The use of nephrometry systems should be recommended to determine the complexity of the tumor when planning organ preserving kidney surgery, although international recommendations for organ preserving surgery are still based on the clinical size of the tumor. Although nephrometric systems are similarly effective, none of them fully meet the needs of urologists involved in organ preserving renal tumor surgery, and further research is needed in this area.

Keywords: kidney tumors, organ preserving surgery, nephrometric systems.

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 12.10.2019 р.
Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs05.01.037
УДК 616.314-091.8-092.9-02-007.61

Гармаш О. В.

МОРФОЛОГІЧНІ ЗМІНИ В ЗАЧАТКАХ ЗУБІВ ТА В ТКАНИНАХ, ЩО ЇХ ОТОЧУЮТЬ, У НОВОНАРОДЖЕНИХ ЩУРІВ ІЗ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНО ЗМОДЕЛЬОВАНОЮ МАКРОСОМІЄЮ

Харківський національний медичний університет, Україна

o.v.garmash@gmail.com

Стаття присвячена вивченню морфологічних змін зачатків зубів та тканин, що їх оточують у новонароджених щурів, які народились із експериментально модельованою макросомією.

Мета – виявити морфологічні особливості слизової оболонки перехідної складки та щік, зачатків зубів, та тканин, що їх оточують, у новонароджених щурів при експериментально змодельованої макросомії.

Дослідження були виконані на лінійних щурах Wistar Albino Glaxo. Потомство таких щурів виводилося з експерименту на 1 добу після народження. Макросомію моделювали, використовуючи 4 різні моделі формування макросомії. Безпосередньо після народження щури були зважені і поділені на групи із урахуванням обчислених масо-ростових параметрів та варіантів моделювання макросомії. Було сформовано 5 груп тварин, по 6-7 особин в кожній групі.

У всіх щурів, народжених з великою масою тіла виявлено порушення морфогенезу зачатків зубів і прилеглих тканин. Однак різний масо-ростовий коефіцієнт новонароджених щурів та різний спосіб моделювання великої маси нащадків має деяку своєрідність цих порушень.

У щурів-макросомів, які народились із великою довжиною тіла та відносно зниженою масою тіла виявлено щільну мережу мікроциркуляторного русла слизової оболонки ротової порожнини, товщий ніж в контролі шар емалі яка формуються, проте з ознаками її гіпоплазії та аплазіїі. Товстий шар дентину та ознаки деструкції одонтобластів.

У щурів-макросомів із гармонійним внутрішньоутробним розвитком стан зубних зачатків та оточуючих тканин є близьким до контрольного. Але у них виявлено суттєве зменшення кількості одонтобластів в периферійному шарі пульпи зубного сосочка.

У щурів-макросомів які народилися з ознаками внутрішньоутробного ожиріння спостерігалося видозмінене мікроциркуляторне русло слизової оболонки порожнини рота, тонші ніж в контролі шари емалі та дентину, які формуються та ознаки незрілості одонтобластів.

Велика маса тіла при народженні може бути інтегральним показником наявності різних порушень морфогенезу зачатків зубів, та тканин, що їх оточують, причому, домінування внутрішньоутробного ожиріння або внутрішньоутробного прискореного зростання тіла, або гармонійне прискорення і набору маси і зростання тіла має свої особливості в мікроскопічній картині тканин зубів що формуються в період новонародженості.

Ключові слова: макросомія плоду, новонароджені щури, зачатки зубів.

Зв'язок роботи з науковими планами, програмами, темами. Дане дослідження виконане згідно з планом НДР Харківського національного медичного університету МОЗ України «Характер, структура та лікування основних стоматологічних захворювань», № держ. реєстрації 0116U004975.

Вступ. У зв'язку з широким поширенням хвороб тканин пародонта і твердих тканин зубів особлива увага вчених привертається до питань формування цих тканин. Віддалені наслідки перинатальної патології, зокрема вплив вагітності, яка патологічно протікає, на формування стоматологічних порушень на сьогоднішній день є парадигмою [1, 2, 3].

Вочевидь, що особливості перебігу внутрішньоутробного періоду формують свої особливості відхилень від норми у подальшому житті. Окремою ланкою у внутрішньоутробних порушеннях є формування макросомії плоду, стану, коли сукупність метаболічних і гормональних патернів реалізується в велику масу тіла новонародженої особини [4, 5].

Наші спостереження та роботи інших науковців свідчать, що стоматологічні порушення є притаманними особам, народженим макросомами [6, 7, 8].

Розроблення програм профілактики стоматологічної патології у осіб, які мали перинатальні порушення, суттєво полегшується, якщо відомі особливості морфогенезу тканин ротової порожнини [9]. Науковці сходяться на тому, що використання щурів при моделюванні карієсу та його ускладнень є обґрунтованим, тому що форма та структура молярів цих лабораторних тварин є подібною до таких у людини [10]. Різний ступінь сформованості зачатків зубів на момент народження щура робить можливим у рамках одного дослідження простежити декілька етапів морфогенезу зубних зачатків [11].

Отже, вивчення морфогенезу зачатків зубів та тканин, що їх оточують, у новонароджених щурів-макросомів є актуальним завданням.

Мета роботи – виявити морфологічні особливості слизової оболонки перехідної складки та щік, зачатків зубів та тканин, що їх оточують, у новонароджених щурів при експериментально змодельованій макросомії.

Матеріал та методи дослідження. Дослідження були виконані на щурах популяції Wistar Albino Glaxo. Потомство таких щурів виводилося з експерименту на 1 добу після народження. Утримання і маніпуляції з експериментальними тваринами відповідали національним «Спільним етичним принципам досліджень на тваринах» (Україна, 2001), які узгоджуються з положеннями «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, що використовуються для експериментальних та інших наукових цілей» (Страсбург, 1986). Тварини виводилися з експерименту шляхом передозування тіопенталу натрію з подальшою декапітацією.

Макросомію моделювали, використовуючи 4 різні моделі формування макросомії, які детально описані в роботі [12]. Безпосередньо після народження щури були зважені і поділені на групи із урахуванням обчислених масо-ростових параметрів та варіантів моделювання макросомії. Було сформовано 5 груп тварин, по 6-7 особин в кожній групі. Результати соматометричного обстеження у кожній із досліджуваних груп представлені в **табл. 1**.

До групи контролю були віднесені новонароджені тварини з середніми масо-ростовими параметрами (маса тіла яких була у межах одного стандартного відхилення від медіанної маси тіла), вагітність матерів яких проходила при звичайних умовах і стандартному харчовому раціоні.

До групи 1 були відібрані новонароджені щури з великою довжиною тіла та відносно зниженою масою тіла та найменшим серед усіх тварин індексом маси тіла. Переважно до цієї групи було відібрано потомство тварин, які перед спарюванням та під час вагітності знаходились на стандартному раціоні віварію [12].

До групи 2 відібрали новонароджених щурів-макросомів із гармонійним внутрішньоутробним розвитком, а саме з індексом маси тіла близьким до такого в групі контролю, до цієї групи переважно

Таблиця 1 – Медіанні значення Me (Q3;Q1) маси та довжини тіла, масо-ростового показника та кількість спостережень по групах експериментальних тварин при народженні

Група дослідження	Кількість тварин у групі, *n*	Маса тіла, *m* (у кг × 10^{-3})	Довжина тіла, *l* (у м × 10^{-2})	Значення масо-ростового показника, m/l^2
Контроль	6	5.95 (6.00;5.85)	5.10 (5.20;4.85)	0.231 (0.242;0.216)
Група 1	6	7.80* (7.88;7.50) *p*=0,00364	6.40* (6.63;6.40) *p*=0,00358	0.183* (0.190;0.174) *p*=0,00389
Група 2	6	6.70* (6.70;6.63) *p*=0,00346	5,50* (5,65 5,43) *p*=0,011820	0.220 (0.228;0.212)
Група 3	6	6.45* (6.50;6.40) *p*=0,00340	5.00 (5.08;5.00)	0.254* (0.256;0.250) *p*=0,03671
Група 4	7	7.10* (7.28;6.85) *p*=0,0025	5.30 (5.45;5.15)	0.252 (0.269;0.238)

Примітка: * - відмінність від групи контролю достовірна з ймовірністю похибки $p<0,05$.

відбирали потомство тварин у зрілого віку, які перед спарюванням та під час вагітності знаходились на висококалорійній дієті [12]

До групи 3 було відібрано тварин із стандартною довжиною тіла та великими значеннями маси тіла і індексу маси тіла. Переважно до цієї групи надійшло потомство молодих тварин, які перед спарюванням та під час вагітності знаходились на висококалорійній дієті [12].

До групи 4 було вирішено відібрати тварин із середніми значеннями довжини тіла при народженні та внутрішньоутробним ожирінням, як і у тварин групи 3, але вагітність матерів цих тварин, на відміну від тварин групи 3, проходила в гіпокінетичних умовах. Для формування всіх груп були відібрані новонароджені щури з різних послідів. Усі групи були репрезентативними за наявністю щурят чоловічої і жіночої статі.

Для морфологічного аналізу використовувалися м'які та тверді тканини верхніх і нижніх щелеп. Забраний матеріал після закінчення стандартної проводки фіксували в 10% нейтральному формаліні і заливали парафіном за загальноприйнятою методикою. Зрізи товщиною 5-6 мкм фарбували гематоксиліном і еозином [13]. На гістологічних зрізах визначали середню товщину шару емалі та середню площу тіл одонтобластів на верхівках зубних зачатків перших молярів. Мікропрепарати вивчали на мікроскопі Axiostar-plus (Zeiss, Німеччина) з використанням фотокамери і з проведенням морфометрії на комп'ютерних зображеннях.

Оцінки середніх значень досліджуваних параметрів проводилися з застосуванням програми MS Excel 2016. Перевірка гіпотез про відмінність середніх у малих групах перевірялась методами непараметричної статистики (за критерієм Манна – Уітні) з використанням пакету Statistica 6.0.

Результати дослідження та їх обговорення. Використання масо-ростового відношення m/l^2 (**табл. 1**) дозволило виявити, що в групі 3 більшість щурят-макросомів мали ознаки внутрішньоутробного ожиріння. В групі 4 хоч і не виявлена достовірна різниця з контролем у масо-ростовому показнику, проте його медіанне значення було також значно вищим за таке у контрольних тварин. У тварин групи 1 через їх дуже велику довжину тіла при народженні виявлені ознаки відносного зниження маси тіла. Більшість щурів-макросомів групи 2 мала значення масо-ростового показника близькі до таких у групі контролю.

При морфологічному дослідженні слизової оболонки щурів контрольної групи спостерігається її гарне кровопостачання (**рис. 1а**). У базальному шарі епітеліоцити мають різко подовжену форму, що є свідченням активного проліферативного процесу. У власній пластинці слизової оболонки щік **с**постерігається значна кількість малих (молярних) слинних залоз, у багатоклітинному сітчастому шарі спостерігається значна кількість фібробластів, зустрічаються макрофаги, поодинокі лімфоцити.

У щурів як макросомів, так і у тварин групи контролю зачатки різців та перших молярів переважно знаходяться на стадії гістогенезу (завершальна стадія пренатального розвитку зубів). Оскільки структура різців щурів, через їх постійний ріст, суттєво відрізняється від структури жувальних зубів [14], у рамках цього дослідження було проаналізовано зачатки лише перших молярів.

При морфологічному дослідженні зачатків зубів контрольної групи було виявлено, що тканини, які в подальшому сформують емаль і дентин зуба (дентин, що формується, і емаль, що формується), щільні, товсті, добре профарбовані, мають рівну поверхню, контакт емалевого шару з дентинним шаром міцний. Значення медіани товщини емалевого шару зачатків зубів, які знаходяться на стадії гістогенезу, у тварин контрольної групи склало 5,36 мкм (**табл. 2**), що є близьким до значень, які були отримані іншими дослідниками [14].

Тканини, асоційовані з пульпою (пульпа зубного сосочка), крім смужки одонтобластів, орієнтованих до периферії, в центральній зоні містять

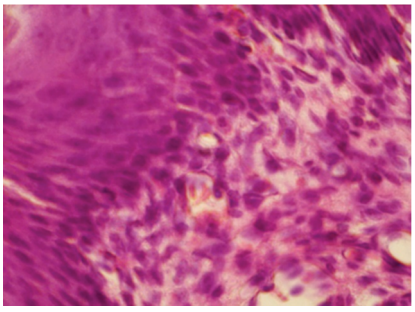


Рис. 1а. Фрагмент слизової оболонки новонародженого щура групи контролю. У багатоклітинній власній пластинці слизової оболонки спостерігається велика кількість судин мікроциркуляторного русла. Заб. гематоксиліном та еозином. Зб. х 400

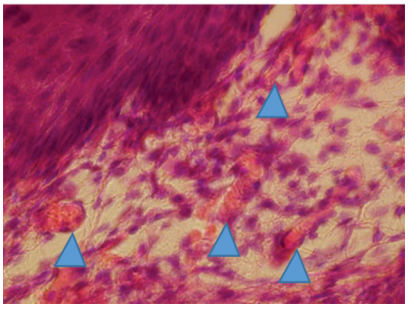


Рис. 1б. Фрагмент слизової оболонки новонародженого щура групи 4. У малоклітинній власній пластинці слизової оболонки спостерігається венозне повнокров'я (Δ). Заб. гематоксиліном та еозином. Зб. х 400

Таблиця 2 – Медіанні значення Me(Q3;Q1) та товщини емалевого шару площі тіл одонтобластів у групах новонароджених щурів

Група дослідження	Товщина емалевого шару (*mkm*)	Площа тіла одонтобластів (*mkm²*)
Контроль	5.36 (5.46;5.15)	28,84 (34,22;22,40)
Група 1	8.45* (10.86;5.87) *p*=0,04252	20,13 (30,45;17,22)
Група 2	5.34 (5.89;5.05)	24,12 (28,00;19,63)
Група 3	2,15* (3,13;2,05) *p*=0,00049	13,16* (15,73;10,79) *p*=0,00000
Група 4	2.74* (3.34;2.29) *p*=0,00049	17,00* (19,44;13,31) *p*=0,00001

Примітка: * - відмінність від групи контролю достовірна з ймовірністю похибки *p*<0,05.

велику кількість безладно розташованих пульпоцитів. Тіла одонтобластів мають грушоподібну форму (**рис. 2а**), медіанне значення площі тіл одонтобластів (**табл. 2**) є вищим за таке у щурів-макросомів усіх груп.

При дослідженні слизової оболонки щурів *групи 1* виявлено, що судинна мережа мікроциркуляторного русла густіша, ніж у групі контролю.

Шари емалі та дентину, які формуються, досить товсті (**рис. 3а**). Хоча медіанне значення товщини зазначеного емалевого шару є достовірно вищім за таке у групі контролю та за таке у інших групах щурів-макросомів (**табл. 2**), проте добре профарбована емаль має нерівну поверхню, місцями є гіпоплазія або навіть аплазія емалі. Шар дентину нерівно пофарбований, також із заглибленнями, що свідчить про його нерівномірне звапнення.

У деяких препаратах у периферійній зоні пульпи зубного сосочка виявляються ділянки без одонтобластів (несформовані або деструктуровані). Тіла збережених одонтобластів мають різну форму, більшість має овально-опуклу форму, вони не орієнтовані до дентину, що свідчить про їх незрілість у порівнянні з групою контролю. Площа тіл окремих одонтобластів (**табл. 2**) дуже різна, проте, достовірно при p ≤ 0,05 від групи контролю не відрізняється. Можливо, це пояснюється тим, що за умови акселеративних процесів формуються клітини великого розміру, але життєвий термін їх короткий. Тобто, прискорений внутрішньоутробний розвиток і, що головне, відносна внутрішньоутробна недостатність маси тіла щурів цієї групи прискорює процеси старіння клітин [15, 16].

Стан слизової оболонки щурів *групи 2* порівняно з контрольними тваринами суттєво не відрізняється. Медіанне значення товщини емалевого шару (**табл. 2**) також є близьким до такого в групі контролю. В периферійній частині пульпи зубного сосочка (**рис. 2б**) тіла одонтобластів мають витягнуту форму, орієнтовану до дентину, що свідчить про більший ступінь їх зрілості, ніж у тварин-макросомів інших груп. Але, порівняно з контролем, кількість одонтобластів суттєво зменшена. Медіанні значення площі тіл одонтобластів (**табл. 2**) є дещо меншими, ніж у контролі, але достовірно не відрізняються від аналогічного показника у контрольних тварин.

Найбільш суттєві відхилення від контролю виявлено при мікроскопії препаратів груп 3 та 4. У слизовій оболонці у щурів *групи 3***,** порівняно з контрольними тваринами, спостерігається помітне зменшення кількості мікросудин. У власній пластинці слизової оболонки спостерігається зменшена кількість фібробластів.

Шар емалі, що формується, у тварин цієї групи є достовірно меншим, ніж у контрольних тварин (**табл. 2**). Фарбування дентину, який формується, неоднорідне (**рис. 3б**). Пульпа зубного сосочка зі зменшеною кількістю пульпоцитів і одонтобластів.

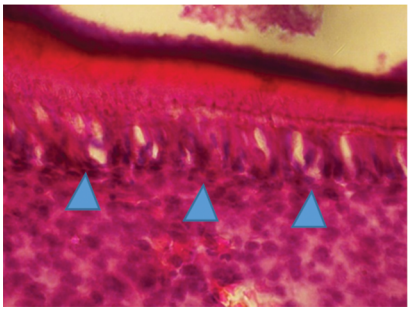


Рис. 2а. Фрагмент одонтобластичного шару пульпи зубного сосочка новонародженого щура групи контролю. Спостерігаються тіла одонтобластів грушоподібної форми, орієнтовані до периферії (∆). Заб. гематоксиліном та еозином. Зб. х 400

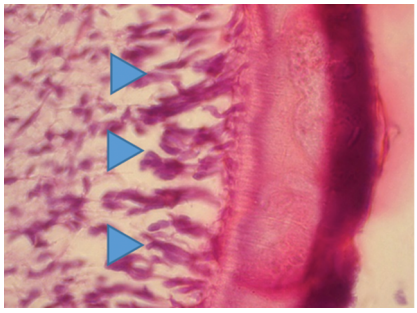


Рис. 2б. Фрагмент одонтобластичного шару пульпи зубного сосочка новонародженого щура групи 2. Спостерігаються орієнтовані до дентину, витягнутої форми, тіла одонтобластів. Порівняно з контролем, кількість одонтобластів суттєво зменшена (∆). Заб. гематоксиліном та еозином. Зб. х 400

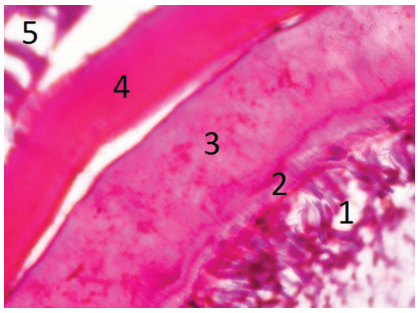


Рис.3а. Фрагмент зачатка моляра нижньої щелепи новонародженого щура групи 1. Заб. гематоксиліном та еозином. Зб. х 400

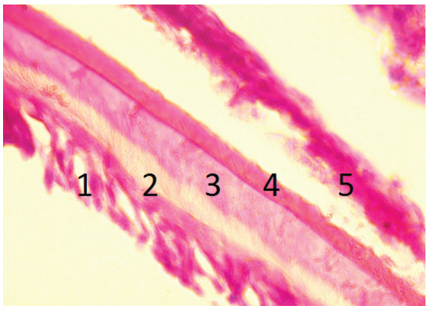


Рис.3б. Фрагмент зачатка моляра нижньої щелепи новонародженого щура групи 3. Заб. гематоксиліном та еозином. Зб. х 400

Примітки: 1 – одонтобластичний шар пульпи; 2 – шар предентину; 3 – шар плащового дентину, що формується; 4 – шар емалі, що формується; 5 – енамелобласти.

У деяких тварин у пульпі зубного сосочка спостерігається повнокров'я. Одонтобласти також мають ознаки незрілості (**рис. 4а**): малі розміри тіл (**табл. 2**), округла форма і слабко виражена орієнтація на дентин.

При дослідженні препаратів щурів *групи 4* виявлена досить схожа із щурами *групи 3* картина. Це знаходить своє обґрунтування через дуже східні соматометричні показники тварин цих груп при народженні.

Капілярна мережа слизової оболонки щурів *групи 4* нерівномірна візуалізуються ділянки із зменшеною кількістю судин, звертає на себе увагу більш виражене, ніж у піддослідних тварин інших груп, венозне повнокров'я (**рис. 1б**). Судинні порушення, які виявлені в слизовій оболонці ясен, можуть стати одними із патогенетичних факторів формування функціональної спровокованості тканин пародонта [17, 18]. У власній пластинці слизової оболонки спостерігається менша кількість фібробластів та малоклітинна строма порівняно з контрольними тваринами.

Товщина емалевого (**табл. 2**) та дентинного шарів у тварин цієї групи істотно менше, ніж в контролі, в деяких ділянках дентин взагалі не проглядається, але поверхня емалі та дентину рівна. У тканині пульпи зубного сосочка одонтобласти мало диференційовані, в капілярній мережі пульпи зубного сосочка, як и у тварин групи 3, спостерігається повнокров'я. Розміри тіл одонтобластів достовірно менше, ніж в контрольній групі (**табл. 2**), і самі одонтобласти слабко орієнтовані у напрямку до дентину (**рис. 4б**).

У якості обговорення отриманих результатів слід вказати, що процеси, які призводять до виникнення стоматологічної патології, знаходяться в складному взаємозв'язку не тільки з безліччю зовнішніх факторів, але і зі структурою і ступенем сформованості тканин щелепно-лицевої ділянки [19, 20].

Причини, які пов'язані із формуванням макросомії плоду, а саме, незбалансоване харчування [21] або гіпокінетичні умови утримання вагітних самиць призводять до порушення морфогенезу зачатків зубів [22].

Тому знайдені нами в цьому дослідженні у тварин макросомів різних груп ознаки різного ступеня диференціювання зубних зачатків перших молярів

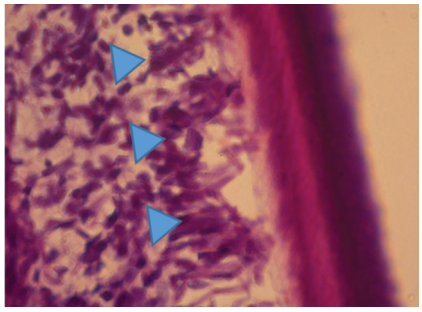


Рис. 4а. Фрагмент одонтобластичного шару пульпи зубного сосочка новонародженого щура групи 3. Спостерігаються малі розміри тіл одонтобластів та слабка їх орієнтація у напрямку дентину (Δ). Заб. гематоксиліном та еозином. Зб. х 400.

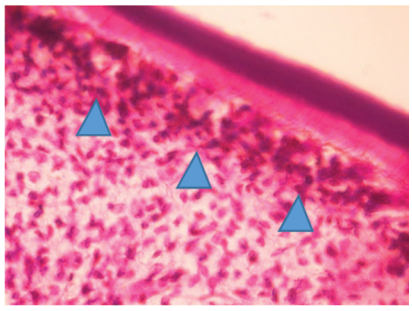


Рис. 4б. Фрагмент одонтобластичного шару пульпи зубного сосочка новонародженого щура групи 4. Спостерігаються малі розміри тіл одонтобластів та слабка їх орієнтація у напрямку дентину (Δ). Заб. гематоксиліном та еозином. Зб. х 400.

та факти порушення морфогенезу зачатків цих зубів можуть пролити світло на причини виявлених та опублікованих нами раніше даних щодо порушень термінів прорізування тимчасових зубів у дітей, народжених макросомами [8]. Порушення процесів формування та зменшення звапнення твердих тканин зубів у макросомів-при-народженні є однією із важливих передумов для виникнення високої інтенсивності карієсу зубів у такої групи осіб [23].

Висновки. У всіх щурят, народжених з великою масою тіла, виявлено порушення морфогенезу зачатків зубів і прилеглих тканин. Однак різний масо-ростовий коефіцієнт новонароджених щурів та різний спосіб моделювання великої маси тіла потомства обумовлює специфіку та особливості порушень.

1. У щурів-макросомів, які народились із великою довжиною тіла та відносно зниженою масою тіла, виявлено щільну мережу мікроциркуляторного русла слизової оболонки ротової порожнини, товщий, ніж в контролі, шар емалі, яка формується, проте місцями із ознаками її дефектів, що можна назвати частковою гіпоплазією. Спостерігається товстий шар дентину та ознаки незрілості або деструкції одонтобластів. Отже, прискорений внутрішньоутробний розвиток зачатків зубів у цієї групи тварин супроводжується формуванням зубів неоптимального (неповноцінного) стану.
2. У щурів-макросомів, із гармонійним внутрішньоутробним розвитком стан зубних зачатків та оточуючих тканин є близьким до контрольного. Але у них виявлено суттєве зменшення кількості одонтобластів в периферійному шарі пульпи зубного сосочка.
3. У щурів-макросомів, які народилися з ознаками внутрішньоутробного ожиріння (група 3 та 4), спостерігається малорозвинене мікроциркуляторне русло слизової оболонки порожнини рота, тонші, ніж в контролі, шари емалі та дентину, які формуються, ознаки незрілості одонтобластів.

Перспективи подальших досліджень Отже, велика маса тіла при народженні може бути інтегральним показником наявності різних порушень морфогенезу зачатків зубів та тканин, що їх оточують. Домінування внутрішньоутробного ожиріння чи внутрішньоутробного прискореного зростання тіла чи гармонійне прискорення і набору маси, і зростання довжини тіла мають свої особливості в мікроскопічній картині тканин зачатків зубів у період новонародженості, що в перспективі може показати зв'язок із розвитком раннього карієсу чи формуванням передумов до виникнення хвороб тканин пародонту, за умови народження з макросомією.

Перспективи подальших досліджень вбачаємо у вивченні морфогенезу слизової оболонки ротової порожнини, твердих тканин зубів, пульпи та тканин пародонта у тварин старшого віку при експериментально змодельованій макросомії.

References

1. Garmash OV, Nazaryan RS, Budreiko EA. Stomatologycheskye aspekty syndroma zaderzhky vnutryutrobnogo razvytyya v anamneze u detey doshkolnogo vozrasta [Dental aspects of the syndrom of intrauterine growth retardation in past history in preschool children]. *Svit medytsyny ta biologiyi.* 2013; 3: 89–91. [Russian] PMID: 30811464. PMCID: PMC6392233. doi: 10.1371/journal.pone.0211771
2. Pascon T, Barbosa AMP, Cordeiro RCL, Bussaneli DG, Prudencio CB, Nunes SK, et al. Prenatal exposure to gestational diabetes mellitus increases developmental defects in the enamel of offspring. *PLoS One*. 2019 Feb 27. PMID: 30811464. PMCID: PMC6392233. doi: 10.1371/journal.pone.0211771
3. Nirunsittirat A, Pitiphat W, McKinney CM, DeRouen TA, Chansamak N, Angwaravong O, et al. *Community Dent Oral Epidemiol*. 2016 Jun; 44(3): 239-47. PMID: 26750102. PMCID: PMC4833576. doi: 10.1111/cdoe.12211
4. Sorokina AV. Krupnyiy plod: mifyi i realnost [A large fetus: myths and realities]. *Rossiiskii vestnik akusheraginekologa*. 2013; 13 (4): 86–8. [Russian]
5. Godfrey KM, Inskip HM, Hanson MA. The long term effects of prenatal development on growth and metabolism. *Seminars in Reproductive Medicine*. 2011; 29(3): 257–65. PMID: 21769765. PMCID: PMC3685133. doi: 10.1055/s-0031-1275518
6. Yokomichi H, Tanaka T, Suzuki K, Akiyama T. Okinawa Child Health Study Group, Yamagata Z. Macrosomic Neonates Carry Increased Risk of Dental Caries in Early Childhood: Findings from a Cohort Study, the Okinawa Child Health Study, Japan. *PLoS One.* 2015; 10(7): e0133872. PMID: 26207737. PMCID: PMC4514765. doi: 10.1371/journal.pone.0133872
7. Julihn A, Molund U, Drevsäter E, Modéer T. High birth weight is a risk factor of dental caries increment during adolescence in Sweden. *Dentistry Journal*. 2014; 2(3): 118–33. doi: 10.3390/dj2040118
8. Garmash O. An eruption pattern of deciduous teeth in children born with fetal macrosomia during the first year of life. *Georgian medical news*. 2017; 2(263): 14–23.
9. Morozov SA. Morfologichna kharakterystyka zachatkiv zubiv novonarodzhenogo shchura pry eksperymentalniy zatrymtsi vnutrishnoutrobnogo rozvytku [Morphological characteristics of newborn rats' teeth germs in cases of pregnancy, complicated with intrauterine growth retardation]. *Eksperymentalna i klinichna medytsyna*. 2013; 1: 91-6. [Ukrainian]

10. Sarkisian YeG. Forma y mykroskopycheskoe stroenye korennykh zubov krolyka y krysy [Shape and microscopic structure of molars in rabbits and rats]. *Visnyk «Ukrayinska medychna stomatologichna akademiya».* 2015; 2(50): 198-202. [Russian]
11. Salnykov VI. Osoblyvosti prenatalnogo gistogenezu zubiv shchuriv [Features of prenatal histogenesis of rat teeth]. Pavlov SV, redaktor. *Materialy VI Vseukr nauk-prakt konf «Suchasni aspekty medytsyny i farmatsiyi»*. 2015 Trav 14-15; Zaporizhzhya. Zaporizhzhya: TOV «Vydavnychyy dim KERAMIST»; 2015. s 35. [Ukrainian]
12. Garmash OV, Gubina-vakulyk HI, Vondrášek D. Osoblyvosti morfofunktsionalnogo stanu pryvushnykh slynnykh zaloz shestymisyachnykh shchuriv pry eksperymentalno modelovaniy vnutrishnoutrobniy makrosomiyi [Features of the morphofunctional state of parotid salivary glands in six-month-old rats with experimentally induced fetal macrosomia]. *Patologiya*. 2019; 1. [Internet]. Available from: http://pat.zsmu.edu.ua/article/view/166469 [Ukrainian]
13. Merkulov GA. *Kurs patogistologicheskoi tehniki* [Course of patologogistologicheskoy techniques]. M: 1969. 425 s. [Russian]
14. Morozov SA. Morfologichna kharakterystyka zachatkiv zubiv novonarodzhenogo shchura pry fiziologichnomu perebigu vagitnosti [Morphological characteristics of newborn rats' teeth germs in cases of pregnancy, complicated with intrauterine growth retardation]. *Ukrayinskyy zhurnal klinichnoyi ta laboratornoyi medytsyny.* 2013; 8(1): 169-72. [Ukrainian]
15. Entringer S, de Punder K, Buss C, Wadhwa PD. The fetal programming of telomere biology hypothesis: an update. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 2018 Mar 5; 373(1741): pii: 20170151. PMID: 29335381. PMCID: PMC5784074. doi: 10.1098/rstb.2017.0151
16. Duque-Guimarães D, Ozannecorresponding S. Early nutrition and ageing: can we intervene? *Biogerontology*. 2017; 18(6): 893–900. PMID: 28357523. PMCID: PMC5684303. doi: 10.1007/s10522-017-9691-y
17. Smirnova T, Krechina E, Grudyanov A. Computer capillaroscopy in the evaluation of microcirculation in periodontal tissues during inflammatory diseases. *Journal of clinical periodontology*. 2018; 45(S19): 6. doi.org/10.1111/jcpe.04_12913
18. Kukharenko YV, Popova ES. Rol mykrotsyrkulyatornykh narushenyy v etyopatogeneze zabolevanyy parodonta u patsyentov s patologyey prykusa (kratkyy lyteraturnyy obzor) [The role of microcirculatory disturbances in the etiopathogenesis of periodontal disease in patients with malocclusion (brief literature review)]. *Vestnyk novykh medytsynskykh tekhnologyy*. 2013; 20(4): 176-80. [Russian] doi: 10.12737/2756
19. Warner MJ, Ozanne SE. Mechanisms involved in the developmental programming of adulthood disease. *Biochem J.* 2010 Apr; 427 (3): 333–47. PMID: 20388123. doi.org/10.1042/BJ20091861
20. Kovach IV, Dychko YeN, Bindyugin OYu, Bunyatyan KhA. Potentsiyni faktory ryzyku pry systemniy gipoplaziyi ta kariyesi zubiv na etapi odontogenezu [Potential risk factors for systemic hypoplasia and dental caries at the stage of odontogenesis]. *Klinichna medytsyna*. 2013; XVIII(1): 33–7. [Ukrainian]
21. Kuz'mina V, Yakubova I. Eksperymentalne vyvchennya vplyvu giperkholesterynovoyi diyety na zachatky zubiv nyzhnoyi shchelepy v embrioniv myshey [Experimental study of the influence of hypercholesterin diet on the lower jaw follicles in mice embryos]. *Suchasna stomatologiya*. 2018; 3: 95-8. [Ukrainian]
22. Baranova MS, Gorbach TV, Gubina-Vakulyk GI. Metabolycheskye y morfologycheskye pryznaky umenshenyya karyesrezystentnosty zubov u potomkov gypokynetychnykh materey [Metabolic and morphological signs of reduced caries-resistance in offspring of hypokinetic mothers]. *Eksperymentalna i klinichna medytsyna.* 2016; 2(71): 26-30. [Russian]
23. Garmash OV. Osoblyvosti stomatologichnogo statusu ditey, yaki narodylysya z makrosomiyeyu, u period tymchasovogo prykusu [Features of the dental state of children with fetal macrosomia in the period of the temporary dentition]. *Vistnyk problem biologiyi i medytsyny*. 2018; 1(146): 246-53. [Ukrainian]

УДК 616.314-091.8-092.9-02-007.61

МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ ЗАЧАТКОВ ЗУБОВ И ОКРУЖАЮЩИХ ИХ ТКАНЕЙ У НОВОРОЖДЕННЫХ КРЫС С ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНО СМОДЕЛИРОВАННОЙ МАКРОСОМИЕЙ

Гармаш О. В.

Резюме. Статья посвящена изучению морфологических изменений зачатков зубов и тканей, которые их окружают у новорожденных крыс, родившихся с экспериментально смоделированной макросомией.

Цель – выявить морфологические особенности слизистой оболочки переходной складки и щек, особенности зачатков зубов, и тканей, которые их окружают у новорожденных крыс при экспериментально смоделированной макросомии.

Исследования были выполнены на линейных крысах Wister Albino Glaxo. Потомство таких крыс выводилось из эксперимента на 1 сутки после рождения. Макросомию моделировали, используя 4 различные модели формирования макросомии. Непосредственно после рождения крысы были взвешены и разделены на группы с учетом вычисленных массо-ростовых параметров и вариантов моделирования макросомии. Было сформировано 5 групп животных, по 6-7 особей в каждой группе.

У всех крыс, родившихся с большой массой тела выявлены нарушения морфогенеза зачатков зубов и прилегающих к ним тканей. Однако разный массо-ростовой коэффициент новорожденных крыс и

различные способами моделирования большой массы потомков имеют некоторое своеобразие этих нарушений.

У крыс-макросомов, родившихся с большой длиной тела и относительно пониженной массой тела, обнаружено плотную сеть микроциркуляторного русла слизистой оболочки ротовой полости, у них толще чем в контроле слой формирующейся эмали которая, однако с признаками ее гипоплазии и аплазиии. Толстый слой дентина и признаки деструкции одонтобластов.

У крыс-макросомов с гармоничным внутриутробным развитием состояние зубных зачатков и окружающих тканей близок к контрольному. Но у них обнаружено существенное уменьшение количества одонтобластов в периферийном слое пульпы зубного сосочка.

У крыс-макросомов родившихся с признаками внутриутробного ожирения наблюдалось видоизмененное микроциркуляторное русло слизистой оболочки полости рта, тоньше чем в контроле слои формирующихся эмали и дентина, и признаки незрелости одонтобластов.

Большая масса тела при рождении может быть интегральным показателем наличия различных нарушений морфогенеза зачатков зубов, и тканей, которые их окружают, причем, доминирование внутриутробного ожирения или внутриутробного ускоренного роста тела, или гармоничное ускорения и набора массы и роста тела имеет свои особенности в микроскопической картине тканей формирующихся зубов в период новорожденности.

Ключевые слова: макросомия плода, новорожденные крысы, зачатки зубов.

UDC 616.314-091.8-092.9-02-007.61

Morphological Changes in Tooth Germs and Surrounding Tissues in Newborn Rats with Experimentally Induced Macrosomia

Garmash O. V.

Abstract. The paper deals with studying the morphological changes in the tooth germs and surrounding tissues in newborn rats born with experimentally induced macrosomia.

The purpose of the study was to detect morphological features of the oral mucous membrane (mucobuccal fold and cheeks); especially the tooth germs, and surrounding tissues in experimentally induced fetal macrosomia in newborn rats.

Material and methods. The Wistar Albino Glaxo rats aged 1 day were used in all experiments. Four different experimental models were used for macrosomia formation.

The somatometric examination of the rats (weighing, measurement of body length, and tail length) was conducted immediately before withdrawing animals from the experiment. The animals were divided in five groups (6-7 animals in each group) according to their body weight, body length, the Quetelet index at birth and model of macrosomia formation.

Results and discussion. We revealed abnormalities in the morphogenesis of the tooth germs and adjacent tissues in all macrosomic rats. However, different weight-height ratios for newborn rats and different ways of macrosomia formation result in some originality of these abnormalities.

Macrosomic rats born with large body length and relatively reduced body weight, had a dense network of microcirculatory bed of the oral mucosa (mucobuccal fold). These rats had a thicker layer of enamel being formed, which, however, had the signs of hypoplasia and aplasia. We also detected the thick dentin layer and the signs of odontoblast destruction.

In macrosomic rats with well-balanced pre-natal development, the condition of the tooth germs and surrounding tissues was close to that in the control group. But we found a significant decrease in the number of odontoblasts in the peripheral layer of the pulp in the dental papilla.

We observed a modified microcirculatory bed of the oral mucosa, thinner than in the control group layers of enamel and dentin, and signs of immaturity of odontoblasts in macrosomic rats born with signs of intrauterine obesity.

Conclusion. High weight at birth can be an integral indicator of the presence of various disorders in the morphogenesis of the tooth germ and tissues that surround the tooth germ. The dominance of pre-natal obesity or pre-natal accelerated body growth, or the well-balanced acceleration of body weight and height gain, has its own characteristics in the microscopic picture of tooth development in the newborn period.

Keywords: fetal macrosomia, newborn rats, tooth germs.

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 03.10.2019 р.
Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs05.01.045
УДК 616.718-003.93:616.379-008.64]-092.9

Дудченко Є. С., Ткач Г. Ф., Муравський Д. В., Максимова О. С., Даниленко М. І.

ГІСТОЛОГІЧНА СТРУКТУРА РЕГЕНЕРАТУ ДОВГИХ ТРУБЧАСТИХ КІСТОК СКЕЛЕТА ЗА УМОВ ВПЛИВУ НА ОРГАНІЗМ ХРОНІЧНОЇ ГІПЕРГЛІКЕМІЇ

Сумський державний університет, Україна

yevheniidudchenko@ukr.net

Проблема регенерації кісткової тканини після пошкодження є однією з центральних у медико-біологічній науці. Незважаючи на численні дослідження, вона залишається складною й до кінця не розв'язаною і до сьогодні зберігає свою актуальність. Численні ситуації в клініці, що приводять до необхідності виконувати реконструкцію дефектів кісток, спричинених травмою на фоні ендокринних порушень, вимагають глибокого розуміння та дослідження процесу регенерації кісткової тканини. Тому метою дослідження стало вивчення гістологічних та гістоморфометричних особливостей репаративного остеогенезу за умов хронічної гіперглікемії організму. Дослідження проведено на 50 білих щурах-самцях зрілого віку (контрольна група – 20 щурів, група тварин із хронічною гіперглікемією організму – 20 щурів, група контролю гіперглікемії – 10 щурів). Хронічну гіперглікемію моделювали шляхом одноразового внутрішньоочеревинного введення стрептозотоцину (40 мг/кг) та нікотинової кислоти (1 мг/кг). За допомогою портативної зуботехнічної бормашини бором у середній третині діафіза великогомілкової кістки формували отвір. Дослідження проводили на 3-тю та 7-му доби після завдання травми. Світлову мікроскопію проводили з використанням мікроскопа Olympus BH-2 (Японія), морфометричний аналіз – за допомогою програми «Digimizer». Статистичне опрацювання здійснювали за допомогою пакета програм SPSS-17. На 7-му добу репаративного остеогенезу в щурів із змодельованою хронічною гіперглікемією організму площа сполучної тканини в регенераті була меншою на 38,27% ($p < 0,001$), а площа запального інфільтрату та грануляційної тканини – більшою на 30,51% ($p < 0,001$) та 7,76% ($p < 0,001$) відповідно контрольної групи. Так, ранні стадії репаративного остеогенезу в щурів із хронічною гіперглікемією організму характеризувалися послабленням процесів реорганізації некротичного кісткового детриту та запального інфільтрату, затриманням розвитку грануляційної тканини.

Ключові слова: репаративний остеогенез, хронічна гіперглікемія організму, морфометрія.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Представлена робота є складовою частиною науково-дослідної теми з держбюджетним фінансування «Молекулярно-генетичні та морфологічні особливості регенерації тканин нижньої кінцівки за умов хронічної гіперглікемії», № державної реєстрації 0117U003926.

Вступ. Проблема регенерації кісткової тканини після пошкодження є однією з центральних у медико-біологічній науці. Незважаючи на численні дослідження, вона залишається складною й до кінця не розв'язаною і до сьогодні зберігає свою актуальність у зв'язку з тим, що частота переломів довгих кісток скелета перебуває на високому рівні та становить 400 осіб на 100 тис. населення, що значно впливає на якість життя людей [1, 2].

Цукровий діабет - одне з найпоширеніших захворювань, що займає провідне місце в структурі ендокринних хвороб [3, 4]. Нині в усьому світі одна з одинадцяти дорослих осіб страждає на цукровий діабет. За інформацією Міжнародної федерації діабету, поширеність цієї хвороби на сьогодні становить 425 млн випадків, а в Україні кількість хворих щорічно зростає на 5-7% [5].

Незадовільні наслідки порушень регенерації кісткової тканини негативно впливають на функцію опорно-рухового апарату, їх висока поширеність і труднощі під час відповідного лікування, численні ситуації в клініці, що викликають необхідність виконувати реконструкцію дефектів кісток, спричинених травмою на фоні ендокринних порушень, вимагають глибокого розуміння й дослідження процесу регенерації кісткової тканини [6, 7].

Мета дослідження – вивчення гістологічних та гістоморфометричних особливостей репаративного остеогенезу в щурів із хронічною гіперглікемією організму.

Матеріал та методи дослідження. Експериментальне дослідження проведено на 50 білих

лабораторних щурах-самцях зрілого віку – 7–9 місяців, які були поділені на такі групи: I – контрольна група для проведення коректного порівняльного аналізу одержаних даних процесу остеорепарації (20 щурів); II – група для оцінювання стану глюкозного гомеостазу і підтвердження змодельованої хронічної гіперглікемії (10 щурів); III група – тварини з хронічною гіперглікемією організму та посттравматичним дефектом кісток (20 щурів).

Перед початком експерименту всі тварини були оглянуті на предмет їх рухової активності та стану зовнішніх покривів. Після цього щури підлягали двотижневій карантинізації. Піддослідних тварин доглядали відповідно до загальноприйнятих рекомендацій, вимог та положень щодо догляду за лабораторними тваринами («Правила проведення робіт із використанням експериментальних тварин», додаток 4, затверджений Наказом Міністерства охорони здоров'я № 755 від 12 серпня 1997 р.; «Про заходи щодо подальшого вдосконалення організаційних форм роботи з використанням експериментальних тварин»; «Загальні етичні принципи експериментів на тваринах», ухвалені Першим національним конгресом з біоетики (Київ, 2001 р.); Гельсінська декларація Генеральної асамблеї Всесвітньої медичної асоціації (2000 р.); Положення «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментів та інших наукових цілей» (Страсбург, 1985 р.). Під час проведення дослідних робіт норми етики та моралі не були порушені. Щури перебували в кімнаті віварію за умов сталої температури (24–25 °С), вологості (60 ± 5)% та умов 12-годинного циклу зміни темряви й освітлення. Поточне прибирання кліток виконували щоденно.

У тварин II та III груп моделювали хронічну гіперглікемію (ХГ) таким чином: упродовж 2 тижнів замість питної води щури вживали 10% водний розчин фруктози. Після цього кожному щуру одноразово було виконане внутрішньоочеревинне введення стрептозотоцину (Streptozocin «Sigma-Aldrich») (40 мг/кг) та нікотинової кислоти (1 мг/кг). Щурам I (контрольної) групи була зроблена одноразова внутрішньочеревинна ін'єкція стерильного цитратного буфера. Після введення стрептозотоцину тварини перебували у звичайних умовах віварію на звичайному харчовому та питному раціоні впродовж 60 діб. На 60-ту добу після відтворення моделі (ХГ) у тварин II групи в плазмі крові визначали показники вмісту глюкози натще, інсуліну, глікозильованого гемоглобіну та С-пептиду, на основі яких підтверджували наявність гіперглікемії організму.

Щурам I та III груп був змодельований у великогомілкових кістках дефект із метою можливого подальшого дослідження процесу зрощення відламків кісток на мікроструктурному рівні. Оперативне втручання проводили в асептичних умовах під кетаміновим наркозом. За 30 хвилин до початку операції тваринам внутрішньом'язово уводили профілактичну дозу ампіциліну (7,5 мг/кг), ксилазин (3 мг/кг) та кетамін (8 мг/кг). Передопераційну підготовку операційного поля проводили шляхом виголювання шерстяного покриву в ділянці передньої поверхні гомілки та тричі обробляли 3% спиртовим розчином йоду. Робили розріз завдовжки 0,8-1,5 см по лінії margo anterior tibiae. За допомогою портативної зуботехнічної бормашини стерильним бором (d 1,6 мм) при малих обертах з охолодженням у середній третині діафіза великогомілкової кістки формували отвір до кістковомозкового каналу. Операційну рану закривали шкірним швом, який обробляли 3% спиртовим розчином йоду. Впродовж наступних 3 діб після операції для профілактики гнійних ускладнень післяопераційний шов обробляли 3% спиртовим розчином йоду, а для знеболювання внутрішньом'язово уводили кеторолак дозою 0,2 мг двічі на добу. Кістковий дефект залишали загоюватися під кров'яним згустком. Тварин із I та III груп з експерименту виводили шляхом передозування тіопенталового наркозу (4 мг/100 г маси тіла) на 3-тю та 7-му доби після завдання травми.

Для вивчення мікроскопічної будови відпрепаровану ділянку великогомілкових кісток із дефектом фіксували у 10% розчині формаліну з подальшою демінералізацію в 5% водному розчині Трилону Б. Дегідратацію проводили в спиртах зростаючої концентрації та здійснювали заливання в парафін. Готували з отриманих препаратів зрізи товщиною 4–6 мкм. Фарбування проводили гематоксилін-еозином, а світлову мікроскопію – з використанням мікроскопа Olympus BH-2 (Японія). Морфометричний аналіз здійснювали за допомогою мікросітки, мікролінійки та з використанням обчислювальної програми «Digimizer». Вимірювали такі параметри: площу запального інфільтрату (мм^2), площу грануляційної тканини (мм^2), площу сполучної тканини (мм^2), площу грубоволокнистої кісткової тканини (мм^2), площу хрящової тканини (мм^2).

Статистичне оброблення всіх одержаних числових даних проводили з використанням електронного пакета програм SPSS-17. Перевірку величин на нормальність розподілу реалізовували із застосуванням критерію Колмогорова–Смирнова. Дані наведені у вигляді середньої арифметичної (M) та середнього квадратичного відхилення (SD). Визначення достовірності відмінностей між двома вибірками проводили з використанням параметричного критерію Стьюдента (t). Відмінність вважали

достовірною, якщо ймовірність випадкової різниці (P) не перевищувала 0,05 ($p < 0,05$).

Результати дослідження. Ділянка дефекту на 3-тю добу дослідження в контрольній групі тварин була заповнена фібрином, еритроцитами, нейтрофільними гранулоцитами, макрофагами, лімфоцитами, дрібним кістковим детритом та поодинокими фібробластами. Причому в лейкоцитарно-лімфоцитарному інфільтраті переважали лімфоцити. Поряд із цим спостерігалось утворення грануляційної тканини з добре вираженими та повнокровними судинами (**рис. 1 А, Б**).

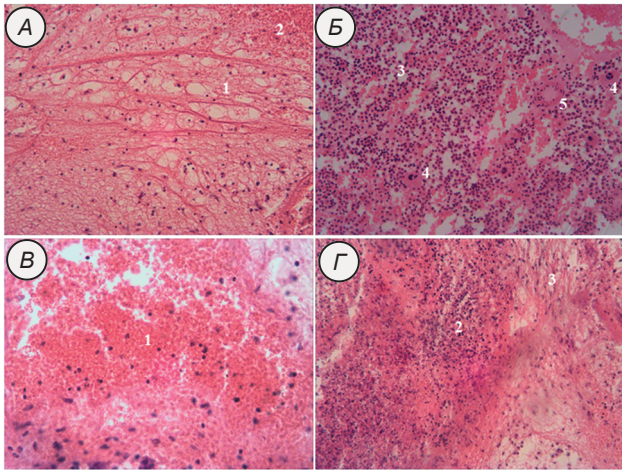


Рис. 1. А, Б – ділянки дефекту великогомілкової кістки щура контрольної групи на 3-тю добу репаративного остеогенезу: 1 – фібрин; 2 – еритроцити; 3 – лімфоцити; 4 – нейтрофільний гранулоцит; 5 – капіляр.
В, Г – ділянки дефекту великогомілкової кістки щура з ХГ організму на 3-тю добу репаративного остеогенезу: 1 – еритроцити; 2 – лейкоцитарно-лімфоцитарний інфільтрат; 3 – фібрин. Забарвлення гематоксиліном та еозином. А, Б, Г – Зб. ×200. В – Зб. ×400

На 3-тю добу дослідження в групі тварин із змодельованою хронічною гіперглікемією організму ділянка дефекту також була заповнена запальним інфільтратом, що складався з фібрину, поодиноких фібробластів, великих скупчень еритроцитів, нейтрофільних гранулоцитів, поодиноких лімфоцитів, дрібного кісткового детриту. Але на відміну від контрольної групи в запальному інфільтраті переважали нейтрофільні гранулоцити, а також спостерігалися некротичні залишки кісткового мозку (**рис. 1 В, Г**).

На 7-му добу дослідження у тварин контрольної групи більша половина площі регенерату була очищеною від запального інфільтрату. Біля материнської кістки формувалася щільна неоформлена сполучна тканина – спостерігалися численні фібробласти в оточенні сполучнотканинного матриксу. Центральна зона регенерату залишалася заповненою фібрином, але більш ущільненим із поодинокими лімфоцитами та макрофагами (**рис. 2 А, Б**).

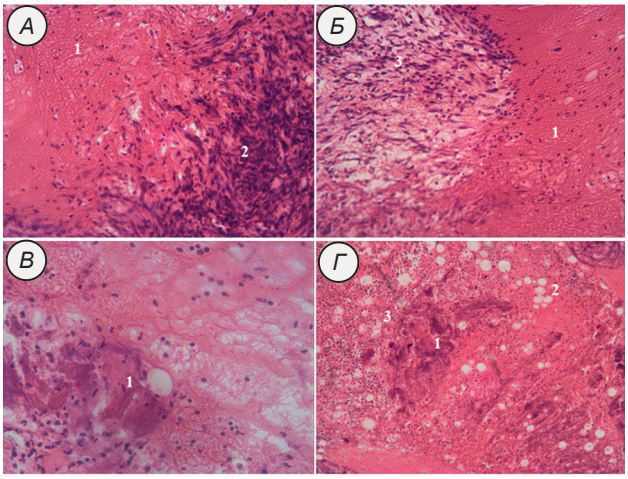


Рис. 2. А, Б – ділянки дефекту великогомілкової кістки щура контрольної групи на 7-му добу репаративного остеогенезу: 1 – фібрин; 2 – пучки колагенових волокон; 3 – фібробласти.
В, Г – ділянки дефекту великогомілкової кістки щура зі змодельованою ХГ організму на 7-му добу репаративного остеогенезу: 1 – некротичний кістковий детрит; 2 – жирові клітини; 3 – лейкоцитарно-лімфоцитарний інфільтрат. Забарвлення гематоксиліном та еозином. А, В – Зб. ×400. Б, Г – Зб. ×200

У тварин із ХГ організму на 7-му добу експерименту більша частина ділянки дефекту залишалася заповненою некротичним кістковим детритом, фібрином, нейтрофільними гранулоцитами та жировою тканиною. Розвиток грануляційної тканини на даному терміні дослідження в цій групі був дуже слабким (**рис. 2 В, Г**).

За результатами морфометричного аналізу на 3-тю добу експерименту ділянка дефекту в обох групах була заповнена запальним інфільтратом та грануляційною тканиною. У групі зі змодельованою хронічною гіперглікемією організму площа запального інфільтрату була більшою на 12,44% ($p < 0,001$), а площа грануляційної тканини – в 1,72 раза ($p < 0,001$) меншою від контрольного показника (**рис. 3, 4**). На 7-му добу репаративного остеогенезу в щурів із змодельованою хронічною гіперглікемією організму площа сполучної тканини в регенераті була меншою на 38,27% ($p < 0,001$),

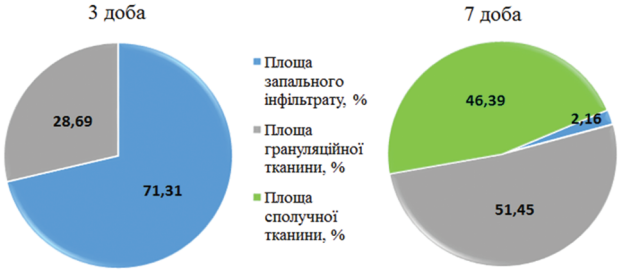


Рис. 3. Площі тканиноспецифічних структур регенерату у дефектах великогомілкових кісток контрольної групи тварин

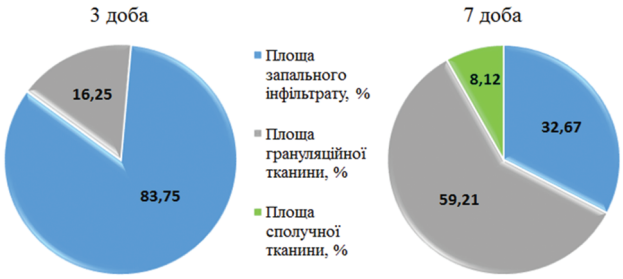


Рис. 4. Площі тканиноспецифічних структур регенерату у дефектах великогомілкових кісток групи тварин з ХГ

а площа запального інфільтрату та грануляційної тканини – більшою на 30,51% ($p < 0,001$) та 7,76% ($p < 0,001$) відповідно контрольної групи (**рис. 3, 4**).

Обговорення отриманих результатів. На думку Carlos Marin та співавторів, при хронічній гіперглікемії організму порушується узгоджена дія сигнальних молекул та регуляторів транскрипції репаративного остеогенезу, що призводить до зниження функціонування остеобластів, збільшення кількості жирової тканини в складі регенерату та істотного гальмування процесу консолідації переломів [8]. Під час аналізу ранніх стадій процесу остеорепарації ми виявили затримання ліквідації першої фази запалення у тварин із хронічною гіперглікемією організму, як наслідок, на 7-му добу більша частина ділянки дефекту залишалася заповненою некротичним кістковим детритом, фібрином, нейтрофільними гранулоцитами та жировою тканиною.

У тварин із хронічною гіперглікемією організму репаративний остеогенез є тривалішим за часом, ніж у тварин із нормальними показниками глюкози в крові. На фоні хронічної гіперглікемії організму порушуються нео- та ангіогенез, посилюються механізми запалення, що перешкоджають правильному розподілу остеогенних клітин, кисню та поживних речовин у зоні регенерації. Спостерігається порушення катаболізму тканинних структур та проліферації клітинних елементів, які диференціюються в бік адипогенної лінії, збільшуючи вміст жирової тканини в мозолі перелому, а це призводить до процесів гальмування консолідації відламків кісток [8, 9].

Висновок. Морфологічна картина репаративного остеогенезу на 3-тю та 7-му доби в щурів контрольної групи відповідала результатам досліджень низки вітчизняних і закордонних учених. Ранні стадії репаративного остеогенезу в щурів із хронічною гіперглікемією організму характеризувалися послабленням процесів реорганізації некротичного кісткового детриту та запального інфільтрату, затриманням розвитку грануляційної тканини. На 7-му добу репаративного остеогенезу в щурів із змодельованою хронічною гіперглікемією організму площа запального інфільтрату та грануляційної тканини в регенераті була більшою на 30,51% ($p < 0,001$) та 7,76% відповідно контрольної групи.

Перспективи подальших досліджень. Наші подальші дослідження спрямовані на вивчення ультраструктурних особливостей репаративного остеогенезу в щурів із хронічною гіперглікемією організму.

References

1. Redfern R, Roberts CA. Trauma. *Ortner's Identification of Pathological Conditions in Human Skeletal Remains*. 2019; 3: 211–84. DOI: org/10.1016/B978-0-12-809738-0.00009-0
2. Merkulov VN, Dorokhyn AY, Bukhtyn KM. *Detskaya travmatologyya* [Pediatric Traumatology]. Moskva: GEOTAR-Medya; 2019. 256 p. [Russian]
3. Balabolkyn MY. *Dyabetologyya* [Diabetology]. M: Medytsyna; 2000. 672 p. [Russian]
4. Balabolkyn MY, Klebanova EM, Kremynskaya BM. *Lechenye sakharnogo dyabeta y ego oslozhnenyy* [Treatment of diabetes and its complications]. M: OAO «Yzdatelstvo «Medytsyna»; 2005. 242 p. [Russian]
5. Ferrari SL, Abrahamsen B, Napoli N, Akesson K, Chandran M, Eastell R, et al. Diagnosis and management of bone fragility in diabetes: an emerging challenge. *Osteoporos Int*. 2018; 29(12): 2585–96. PMID: 30066131. PMCID: PMC6267152. DOI: 10.1007/s00198-018-4650-2
6. Dimitriou R, Jones E, McGonagle D, Giannoudis PV. Bone regeneration: current concepts and future direction. *BMC Medicine*. 2011; 9(1): 66. PMID: 21627784. PMCID: PMC3123714. DOI: 10.1186/1741-7015-9-66
7. Thomas MV, Puleo DA. Infection, inflammation, and bone regeneration: a paradoxical relationship. *J Dent Res*. 2011; 90(9): 1052–61. PMID: 21248364. PMCID: PMC3169879. DOI: 10.1177/0022034510393967
8. Marin C, Luyten FP, Van der Schueren B, Kerckhofs G, Vandamme K.The impact of type 2 diabetes on bone fracture healing. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2018; 9(6): 1–15. PMID: 29416527. PMCID: PMC5787540. DOI: org/10.3389/fendo.2018.00006
9. Mangialardi G, Ferland-McCollough D, Maselli D, Santopaolo M, Cordaro A, Spinetti G, et al. Bone marrow pericyte dysfunction in individuals with type 2 diabetes. *Diabetologia.* 2019; 62(7); 1275–90. PMID: 31001672. PMCID: PMC6560025. DOI: 10.1007/s00125-019-4865-6

УДК 616.718-003.93:616.379-008.64]-092.9

ГИСТОЛОГИЧЕСКАЯ СТРУКТУРА РЕГЕНЕРАТА ДЛИННЫХ ТРУБЧАТЫХ КОСТЕЙ СКЕЛЕТА В УСЛОВИЯХ ВЛИЯНИЯ НА ОРГАНИЗМ ХРОНИЧЕСКОЙ ГИПЕРГЛИКЕМИИ

Дудченко Е. С., Ткач Г. Ф., Муравский Д. В., Максимова Е. С., Даниленко М. И.

Резюме. Проблема регенерации костной ткани после повреждения является одной из центральных в медико-биологической науке. Несмотря на многочисленные исследования, она остается сложной и окончательно не решенной, и сегодня сохраняет свою актуальность. Многочисленные ситуации в клинике приводят к необходимости выполнять реконструкцию дефектов костей, вызванных травмой на фоне эндокринных нарушений, требуют глубокого понимания и исследования процесса регенерации костной ткани. Поэтому *целью исследования* явилось изучение гистологических и гистоморфометрических особенностей репаративного остеогенеза у крыс с хронической гипергликемией организма. Исследование проведено на 50 белых крысах-самцах зрелого возраста (контрольная группа – 20 крыс, группа животных с хронической гипергликемией организма – 20 крыс, группа контроля гипергликемии – 10 крыс). Хроническую гипергликемию моделировали путем однократного внутрибрюшинного введения стрептозотоцина (40 мг/кг) и никотиновой кислоты (1 мг/кг). С помощью портативной зуботехнической бормашины бором в средней трети диафиза большеберцовой кости формировали дефект. Исследования проводились на 3-и и 7-ые сутки после нанесения травмы. Световую микроскопию проводили с использованием микроскопа Olympus BH-2 (Япония). Морфометрический анализ проводили с помощью программы «Digimizer». Статистическую обработку осуществляли с помощью пакета программ SPSS-17. На 7-е сутки репаративного остеогенеза у крыс с моделированной хронической гипергликемией организма площадь соединительной ткани в регенерате была меньше на 38,27% ($p < 0,001$), а площадь воспалительного инфильтрата и грануляционной ткани – больше на 30,51% ($p < 0,001$) и 7,76% ($p < 0,001$) соответственно контрольной группы. Так, ранние стадии репаративного остеогенеза у крыс с хронической гипергликемией организма характеризовались ослаблением процессов реорганизации некротического костного детрита и воспалительного инфильтрата, задержкой развития грануляционной ткани.

Ключевые слова: репаративный остеогенез, хроническая гипергликемия организма, морфометрия.

UDC 616.718-003.93:616.379-008.64]-092.9

Histological Structure of the Regenerate of Long Tube Bones of the Skeleton under the Influence of Chronic Hyperglycemia

Dudchenko Y. S., Tkach G. F., Muravskyi D. V., Maksymova O. S., Danilenko M. I.

Abstract. The problem of bone tissue regeneration after damage is one of the central issues in biomedical science. Despite the numerous studies, the issue is still unresolved and continues to be relevant. The numerous situations in the clinic necessitate the reconstruction of bone defects are caused by trauma on the background of endocrine disorders. They require a deep understanding and study of the bone tissue regeneration process.

The purpose of our research was to study the histological and histomorphometric features of reparative osteogenesis in the rats with chronic hyperglycemia of the body.

Material and methods. The study was conducted on 50 white laboratory rats: a control group (20 rats), a group of animals with chronic hyperglycemia of the body (20 rats), and a control group of hyperglycemia (10 rats).

Results and discussion. The chronic hyperglycemia was simulated by single intraperitoneal administration of streptozotocin (40 mg/kg) and nicotinic acid (1 mg/kg). After the administration of streptozotocin, the animals had the usual dietary intake for 60 days. On the 60th day after the model reproduction in animals of the control group and the group with chronic hyperglycemia of the body, the hole was formed using a portable dental sterile boron in the middle third of the tibia diaphysis. The studies were performed on the 3rd and 7th day after trauma. The sections were stained with hematoxylin-eosin. The light microscopy was performed using an Olympus BH-2 microscope (Japan). The morphometric analysis was performed using the morphometric program "Digimizer". The following parameters were measured: area of inflammatory infiltrate (mm^2), area of granulation tissue (mm^2), area of connective tissue (mm^2), area of fibrous bone tissue (mm^2), area of cartilaginous tissue (mm^2). The statistical processing was performed using the SPSS-17 software package. On the 7th day of reparative osteogenesis in rats with the simulated chronic hyperglycemia of the body, the area of connective tissue in the regenerate was 38,27% less ($p < 0,001$), and the area of inflammatory infiltrate and granulation tissue was 30,51% more ($p < 0,001$) and 7,76% ($p < 0,001$), respectively, than that of the control group.

Conclusion. Thus, the early stages of reparative osteogenesis in rats with chronic hyperglycemia of the body were characterized by weakening of the reorganization processes of necrotic bone detritus and inflammatory infiltrate, and the development delay in granulation tissue.

Keywords: reparative osteogenesis, chronic body hyperglycemia, morphometry.

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 26.07.2019 р.
Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs05.01.050
УДК 579.871.1:612.017.12:57.083.3:612.112.3

Єлисеєва І. В., Ждамарова Л. А., Білозерський В. І., Колпак С. А., Балак О. А.

ВИВЧЕННЯ ДИНАМІКИ ФАГОЦИТАРНОЇ АКТИВНОСТІ НЕЙТРОФІЛІВ ПІСЛЯ ПОВТОРНИХ ЩЕПЛЕНЬ ЛАБОРАТОРНИХ ТВАРИН ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИМ ДИФТЕРІЙНИМ БАКТЕРІАЛЬНИМ АНТИГЕННИМ ПРЕПАРАТОМ

ДУ «Інститут мікробіології та імунології ім. І. І. Мечникова НАМН України», Харків, Україна

babych_em@ukr.net

Метою роботи було показати можливі прояви «імунологічної пам'яті» нейтрофілів як популяції клітин системи уродженого імунітету при дослідженні динаміки активності фагоцитозу тест-об'єкту *C. diphtheriae var. gravis, tox+* після повторних стимулів імунної системи піддослідних кролів експериментальним дифтерійним бактеріальним антигенним препаратом. Препарат одержували авторським способом. Фагоцитарну активність нейтрофілів у кролячій крові досліджували прямим морфологічним методом напередодні введення досліджуваного препарату та на другий день, через 3 години після кожного щеплення. Дослідний бактеріальний дифтерійний антигенний препарат суттєво стимулював фагоцитарну активність нейтрофілів у кролячій крові після першого, другого і третього щеплення. Середні значення показників активності фагоцитозу після усіх трьох щеплень були суттєво вищими за середні рівні напередодні антигенних стимулів ($t>2$, $p=0,05$). Збільшення кількості поглинутих мікробних клітин при повторних щепленнях забезпечувалося не збільшенням кількості фагоцитуючих нейтрофілів, а підвищенням їх ефективності. Повторна вакцинація забезпечувала як підвищену готовність нейтрофілів до поглинання мікробних клітин, так і більший рівень їх реагування ($t>2$, $p=0,05$). Одержані результати експерименту можна пояснити з позицій концепції про тренований уроджений імунітет та епігенетичне перепрограмування клітин уродженого імунітету. Збільшення показників фагоцитозу напередодні повторних щеплень і після них може свідчити про збереження інформації клітинами системи уродженого імунітету про антигенний стимул, одержаний при першому введенні досліджуваного препарату. Одержані результати є перспективними для конструювання комбінованої дифтерійної вакцини з бактеріальним компонентом, спрямованої на попередження колонізації збудником слизових оболонок респіраторного тракту і токсичних форм дифтерії.

Ключові слова: уроджений імунітет, нейтрофіли, фагоцитоз, дифтерійний бактеріальний антиген, дифтерійна вакцина.

Зв'язок роботи з науковими роботами, планами, темами. Дослідження проводилися відповідно до теми науково-дослідної роботи «Визначити вплив кашлюково-дифтерійних антигенів на клітинно-опосередкований імунітет та обґрунтувати концептуальні положення створення вакцин у форсуючому режимі», № держ. реєстрації 0117U002276.

Вступ. За два останніх десятиріччя експоненційно зросла кількість публікацій, які відображають дослідження вродженого імунітету та захисних механізмів, які лежать у основі його функціонування [1-3]. Вроджена імунна система є другою лінією захисту від мікробної інфекції у хребетних та не хребетних після першої лінії анатомо-фізіологічних засобів захисту. Вона включає гемопоетичні клітини – тучні клітини, макрофаги, дендритні клітини, нейтрофіли та еозинофіли, отримані з мієлоїдної лінії та природні клітини-кілери. Як показали дослідження останніх років, клітини вродженого імунітету можуть запам'ятовувати попередні зустрічі з інфекційними або неінфекційними подразниками [2]. Встановлено широке коло мікроорганізмів та компонентів мікробних клітин – потужних індукторів вродженої імунної пам’яті, котрі спричиняють епігенетичне перепрограмування уроджених імунних клітин (стійкі зміни в експресії генів і клітинної фізіології) і таким чином стимулюють імунологічну пам’ять, аналогічну тій, що спостерігається в набутому імунітеті [4]. Раніше це явище було відомо для нижчих організмів (включаючи безхребетних, рослин, бактерій та археїв), позбавлених адаптивного імунітету, але здатних підвищувати стійкість до

реінфекції [4-6]. Хоча існує думка, що імунологічна пам'ять є поступовим і багатовимірним явищем, непридатним до будь-якої простої дихотомії [5], в поточній науковій літературі для опису здатності організму виробляти загострену імунологічну відповідь для захисту від повторної інфекції, незалежну від адаптаційного імунітету використовується термін «тренований уроджений імунітет», запропонований Netea MG (2011) [7]. Ця імунологічна пам'ять може тривати від 1 тижня до кількох місяців і описана в уроджених імунних клітинах, таких як моноцити, макрофаги та природні NK клітини-вбивці. Парадоксально, але тривалість життя цих клітин у крові коротша за тривалість тренованого імунітету, що дозволяє припустити, що у тренованому імунітеті можуть бути задіяні клітини з більшою тривалістю життя, такі як стовбурові клітини та не імунні клітини, такі як фібробласти [2].

У відповідь на продукти мікроорганізмів інфільтраційні та мієлоїдні клітини можуть адаптуватися до умов навколишнього середовища та набувати спеціалізованих функцій, включаючи фагоцитоз та продукцію прозапальних цитокінів. Така мієлоїдна пластичність частково обумовлена епігенетичною динамікою, яка може підтримувати стабільні фенотипи після активації [8]. Вперше про це явище повідомлялося в дослідженнях впливу БЦЖ і β-глюкану на клітини вродженого імунітету, котрі через сигналізацію NOD2 (БЦЖ) та через дектин-1 індукують епігенетичне перепрограмування, зокрема стабільні зміни триметилювання гістону на H3K4. Ці епігенетичні зміни призводять до активації клітин, посилення вироблення цитокінів та зміни метаболічного стану клітини з переходом від окисного фосфорилювання до аеробного гліколізу [6].

Роль фагоцитозу, найважливішої ранньої події мікробіцидної реакції нейтрофілів, зараз оцінено для функціонування багатьох функцій у різних типах клітин. Професійні фагоцити відіграють центральну роль у вродженому імунітеті, виводячи патогенні бактерії, грибки та злоякісні клітини, і сприяють адаптаційному імунітету, презентуючи антигени лімфоцитам. Функціональна універсальність нейтрофілів підтримується великим набором рецепторів, здатних розпізнавати вражаючу різноманітність чужорідних та ендогенних лігандів [9].

Концепція тренованого вродженого імунітету має значний потенціал для нових підходів до конструювання вакцин нових поколінь, які поєднують адаптивну та вроджену імунну пам’ять, нових терапевтичних стратегій лікування станів імунодефіциту та модуляції перебільшеного запалення при аутозапальних захворюваннях [4, 10].

Розглянута концепція стала підґрунтям для наших досліджень у напрямку конструювання комбінованої дифтерійної вакцини нового класу, до складу якої нами запропоновано увести комплекс поверхневих антигенів, одержаних за допомогою дезінтеграції бактеріальної маси *C. diphtheriae* фізичними чинниками [11, 12]. Бактеріальний компонент має, по-перше, замінити собою нейротоксичний ад'ювант гідроксид алюмінію, з яким пов'язують також численні шкірні реакції у щеплених дифтерійними вакцинами [13, 14], по-друге, забезпечити антиколонізаційну дію щодо збудника дифтерії та попередження бактеріоносійства, оскільки дифтерійний анатоксин не попереджає колонізацію слизових збудником дифтерії [15], по-третє, через систему уродженого імунітету він може забезпечити ряд цінних гетерологічних ефектів, підсилюючих імунний захист [16-18].

Мета роботи. Показати можливі прояви «імунологічної пам'яті» нейтрофілів як популяції клітин системи уродженого імунітету при дослідженні динаміки активності фагоцитозу тест-об'єкту *C. diphtheriae* після повторних стимулів імунної системи піддослідних кролів експериментальним дифтерійним бактеріальним антигенним препаратом.

Матеріал та методи дослідження. Бактеріальний дифтерійний антиген одержували авторським способом [11]. В піддослідних кролів напередодні введення досліджуваного препарату асептично брали кров з вушної вени одноразовим шприцем та визначали активність фагоцитозу музейного тест-штаму *C. diphtheriae var. gravis, tox+,* прямим морфологічним методом [19]. На другий день підшкірно уводили 0,5 мл експериментального антигенного препарату та через 3 години знову брали кров для визначення фагоцитарної активності нейтрофілів. Розраховували показники активності фагоцитозу: мікробне число (МЧ) – кількість бактерій у 100 нейтрофілах, індекс фагоцитозу (ІФ) – середню кількість фагоцитованих бактерій у 1 нейтрофілі, відсоток фагоцитуючих нейтрофілів (ФН), фагоцитарне число (ФЧ) – відношення МЧ до ФН. Надалі з інтервалом 1 місяць двічі проводили аналогічні дослідження та оцінювали одержані результати за допомогою статистичних методів з використанням програми Microsoft Excel [20].

Експериментальні дослідження проводили з дотриманням етичних норм (Directive 86/609/EEC) положень Європейської конвенції про захист безхребетних тварин, які використовуються для експериментів та наукових цілей (2005) та «Загальних етичних принципів експериментів на тваринах» (2013).

Результати дослідження. Проведені дослідження показали, що експериментальний бактеріальний дифтерійний антигенний препарат стимулює

фагоцитарну активність нейтрофілів у кролячій крові при кожному введенні препарату. З даних, представлених на **рисунку 1**, очевидно, що вже після першого щеплення істотно виріс показник МЧ – у 2,8 разів (**рис. 1**).

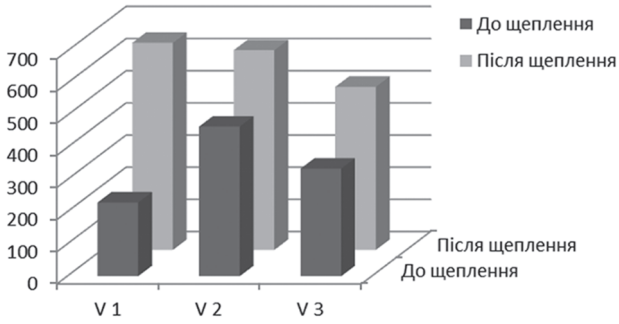


Рис. 1. Динаміка показників кількості фагоцитованих мікробних клітин *C. diphtheriae* (МЧ) при повторних щепленнях кролів експериментальним бактеріальним антигенним препаратом *C. diphtheriae*

Після другого щеплення різниця становила 1,3 рази, після третього – 1,5 рази, але стан фагоцитарної активності нейтрофілів напередодні введення антигенного препарату при другому та третьому щепленні був помітно підвищеним у порівнянні з вихідним значенням МЧ – у 2,0 та 1,5 рази, відповідно. Тобто повторна вакцинація забезпечує як підвищену готовність нейтрофілів до поглинання мікробних клітин, так і більший рівень їх реагування. Слід зазначити, що показники базисного темпу приросту з кожним введенням препарату, хоча були значними, але зменшувалися: максимальний рівень зареєстрований після першого щеплення – 181,2 %, після другого щеплення цей показник складав 171,2 %, після третього – 121,4 %. Динаміка інших показників фагоцитарної активності представлена у **таблиці 1**.

Таблиця 1 – Динаміка показників активності фагоцитозу у крові кроля при повторних щепленнях дифтерійним бактеріальним антигеном

№ № щеплення	Час дослідження	ІФ, (M±m)	ФН, (M±m)	ФЧ, (M±m)
Перше щеплення	До вакцинації	2,3±0,4	53±5,0	4,3±0,3
	Після вакцинації	6,4±0,4	78±4,1	8,3±0,3
Друге щеплення	До вакцинації	4,7±0,5	58±4,9	8,0±0,4
	Після вакцинації	6,2±0,5	67±4,7	9,3±0,4
Третє щеплення	До вакцинації	3,3±0,3	56±5,0	6,0±0,2
	Після вакцинації	5,1±0,4	64±4,8	7,9±0,3
У середньому	До вакцинації	3,4±0,4	56±5,0	6,1±0,3
	Після вакцинації	5,9±0,4	70±4,5	8,5±0,3

Статистичне обчислення результатів показало, що усі показники фагоцитарної активності нейтрофілів під впливом першого антигенного стимулу істотно збільшилися, відповідно, у 2,8 рази (ІФ), у 1,5 рази (ФН) та у 2,0 рази (ФЧ) ($t>2$, $p=0,05$).

При повторному (через місяць) введенні дослідний бактеріальний дифтерійний антигенний препарат суттєво стимулював фагоцитарну активність нейтрофілів у порівнянні з вихідними рівнями фагоцитарної активності у першому досліді, а саме: ІФ виріс на 51,1%, ФН – на 26,4 %, ФЧ – на 46,3 % ($t>2$, $p=0,05$). Достовірної різниці поміж значеннями ІФ та ФН після першого та другого щеплення не було ($t<2$, $p=0,05$), проте рівень ФЧ виявився істотно вищим ($t=2$, $p=0,05$). Відносно показників, одержаних напередодні другого щеплення, ІФ виріс на 24,2 %, ФЧ – на 14 % ($t>2$, $p=0,05$). Збільшення ФН виявилося не достовірним ($t<2$, $p=0,05$).

Щодо впливу третього введення бактеріального антигенного препарату, результати були аналогічними, а саме: ІФ збільшився у 1,5 рази, ФЧ – у 1,3 рази у порівнянні з показниками активності фагоцитозу, визначеними напередодні ($t>2$, $p=0,05$). Відносно вихідного рівня до щеплення різниця становила, відповідно, 2,2 рази (ІФ) та 1,8 рази (ФЧ). Відсоток фагоцитуючих нейтрофілів після третього щеплення статистично не відрізнявся як від вихідного рівня, так і зареєстрованого значення при другому введенні досліджуваного препарату ($t<2$, $p=0,05$).

Обговорення отриманих результатів. Одержані результати свідчать про те, що збільшення кількості поглинутих нейтрофілами мікробних клітин при повторних щепленнях забезпечувалося не збільшенням кількості фагоцитуючих нейтрофілів, а підвищенням їх ефективності. Інтерпретація результатів експерименту у рамках методології проведених досліджень не може дати відповіді про механізми, які обумовили підвищення ефективності нейтрофілів. Чи йдеться про епігенетичне перепрограмування ізольованих клітин уродженого імунітету або про вплив інших клітин системи уродженого захисту, насамперед макрофагів, або про інші механізми регуляції залишається поки що неясним.

У наукових публікаціях останніх декількох років обговорюється важливість зв'язку між клітинами вродженої імунної системи у визначенні як якості, так і величини імунної відповіді [21]. Все більша кількість досліджень свідчить про те, що перехресне спілкування між популяціями мієлоїдних клітин надає істотний внесок у започаткування імунної відповіді. Разом з ILC (*innate lymphoid cells*), мієлоїдні клітини відіграють центральну роль у пристосуванні імунної відповіді та пов'язаних з ними ефекторних клітинних функцій для різних груп збудників. Є думка, що кожна з клітин вродженої імунної системи програмується імунологічним середовищем для активації специфічних модулів сигнального

шляху, які опосередковують експресію різних молекул на поверхні клітин та секретованих молекул. Клітини вродженої імунної системи можуть забезпечити більш швидку спрямовану реакцію при повторних антигенних стимулах і тим самим сприяти набутій стійкості. Зараз це найкраще задокументовано для NK-клітин та макрофагів [6]. Це створює ймовірність того, що також будуть ідентифіковані інші клітини вродженої імунної системи з властивостями пам'яті. Ряд публікацій присвячений вивченню хіміотаксичної міграційної пам'яті нейтрофілів [22]. Представляють інтерес нещодавні дослідження про те, що менш спеціалізовані, ніж моноцити та дендритні клітини, свіжоізольовані нейтрофіли людини можуть функціонувати як антиген-презентуючі клітини пам'яті CD4 + Т-клітинам *in vitro* та *ex vivo* [23]. Показано також важливий механізм, за допомогою якого ад'юванти посилюють відповіді на вакцини, а саме: при імунізації макак-резусів відбувається сильна активація клітин вродженого захисту – нейтрофілів, моноцитів, мієлоїдних та плазмацитарних дендритних клітин, їх міграція виключно до дренуючих вакцину лімфатичних вузлів та значне поглинання ними флюоресцентно маркованого глікопротеїну оболонки ВІЛ-1 (Env) з досліджуваними ад'ювантами (квасці, попередньо адсорбовані на квасцях ліганди Toll-подібного рецептору 7 (alum-TLR7) або емульсія MF59), що сприяє ефективній доставці антигенного матеріалу вакцини CD4 + Т-клітинам [24].

Одержані в нашому експерименті дані не суперечать наведеним літературним даним та сучасній концепції про навчений вроджений імунітет [3], але потребують подальших досліджень. Центральний принцип вродженої набутої резистентності полягає в тому, що специфіка реакції пам'яті залежить від активації специфічних PRR (*Pattern recognition receptors*), аналогічних активації Т-клітин і В-клітин через антигенні рецептори. Відповіді на запитання, що стосуються зв'язку між клітинами вродженої імунної системи, можуть дати фундаментальну інформацію про те, як збудити вроджену імунну відповідь терапевтично, орієнтуючись на конкретні сигнальні шляхи, які можуть підвищити опір та / або запобігти шкідливим запальним реакціям, поставити нові цілі щодо розвитку більш ефективних вакцин нових поколінь.

Висновок. Дослідний бактеріальний дифтерійний антигенний препарат стимулював фагоцитарну активність нейтрофілів у кролячій крові після першого, другого і третього щеплення. Збільшення показників фагоцитозу як напередодні повторних щеплень, так і після них може свідчити про збереження інформації клітинами системи уродженого імунітету про антигенний стимул, одержаний при першому введенні досліджуваного препарату.

Перспективи подальших досліджень. Одержані результати є перспективними для конструювання комбінованої дифтерійної вакцини з бактеріальним компонентом, спрямованої на попередження колонізації збудником слизових оболонок респіраторного тракту і токсичних форм дифтерії, а також для подальшого вивчення механізмів уродженої імунної пам'яті.

References

1. Netea MG, Schlitzer A, Placek K, Joosten L Innate and Adaptive Immune Memory: an Evolutionary Continuum in the Host's Response to Pathogens. *Cell Host Microbe*. 2019 Jan 9; 25(1): 13-26. PMID: 30629914. doi: 10.1016/j.chom.2018.12.006
2. Hamada A, Torre C, Drancourt M, Ghigo E. Trained Immunity Carried by Non-immune Cells. Front Microbiol. 14 Jan 2019. PMID: 30692968. PMCID: PMC6340064. doi: 10.3389/fmicb.2018.03225
3. Yelyseieva IV, Babych YeM, Zhdamarova LA, Bilozerskyi VI, Kolpak SA. Navchenyi urodzhenyi imunitet yak osnova novykh stratehii u rozrobtsi vaktsyn. *Ukrainskyi zhurnal medytsyny, biolohii ta sportu*. 2019; 4((21): 8-16. [Ukrainian] doi: 10.26693/jmbs04.05.009
4. Rusek P, Wala M, Druszczyńska M, Fol M. Infectious Agents as Stimuli of Trained Innate Immunity. *Int J Mol Sci.* 2018 Feb 3; 19(2). pii: E456. PMID: 29401667. PMCID: PMC5855678. doi: 10.3390/ijms19020456
5. Pradeu T, Du Pasquier L. Immunological memory: What's in a name? *Immunol Rev.* 2018 May; 283(1): 7-20. PMID: 29664563. doi: 10.1111/imr.12652
6. van der Meer JW, Joosten LA, Riksen N, Netea MG. Trained immunity: A smart way to enhance innate immune defence. *Mol Immunol*. 2015 Nov; 68(1): 40-4. PMID: 26597205. doi: 10.1016/j.molimm.2015.06.019
7. Netea MG, Quintin J, van der Meer JW. Trained immunity: a memory for innate host defense. *Cell Host Microbe*. 2011 May 19; 9(5): 355-61. PMID: 21575907. doi: 10.1016/j.chom.2011.04.006
8. Rodriguez RM, Suarez-Alvarez B, Lopez-Larrea C.Therapeutic Epigenetic Reprogramming of Trained Immunity in Myeloid Cells. *Trends Immunol*. 2019 Jan; 40(1): 66-80. PMID: 30595189. doi: 10.1016/j.it.2018.11.006
9. Lim JJ, Grinstein S, Roth Z. Diversity and Versatility of Phagocytosis: Roles in Innate Immunity, Tissue Remodeling, and Homeostasis. *Front Cell Infect Microbiol*. 2017 May 23; 7: 191. PMID: 28589095. PMCID: PMC5440456. doi: 10.3389/fcimb.2017.00191
10. Netea MG, Joosten LA, Latz E, Mills KH, Natoli G, Stunnenberg HG, et al. Trained immunity: A program of innate immune memory in health and disease. *Science*. 2016 Apr 22; 352(6284): aaf1098. PMID: 27102489. PMCID: PMC5087274. doi: 10.1126/science.aaf1098

11. *Patent 86891 Ukraine.* Sposib otrimannya bakterijnogo difterijnogo antigenu. № U2013097794; zayavl. 06.08.2013; opubl. 10.01.2014, Byul. № 1. 4 s. [Ukrainian]
12. Yeliseyeva IV, Babich YeM, Zhdamarova LA, Byelozerskij VI, Kolpak SA. Poverhnevi antigeni zbudnika difteriyi, oderzhani za dopomogoyu fizichnih chinnikiv, yak biologichna platforma dlya rozrobki kombinovanoyi difterijnoyi kandidat-vakcini. *Visnik problem biologiyi i medicini.* 2018; 3(145): 251–6. [Ukrainian]
13. Shaw CA, Li D, Tomljenovic L. Are there negative CNS impacts of aluminum adjuvants used in vaccines and immunotherapy? *Immunotherapy*. 2014; 6(10): 1055–71. PMID: 25428645. doi.org/10.2217/imt.14.81
14. Braginskaya VP, Sokolova AF. *Aktivnaya immunizaciya detej.* Monografiya. M: Medicina; 1990. 203 s. [Russian]
15. Yelyseyeva I, Babych Eu, Kivva F. *New approaches to development of diphtheria vaccine.Anti-colonization strategy for the development of a combined diphtheria vaccine with bacterial antigen component*. Publishing House: LAP LAMBERT Academic Publishing; 2018.
16. Crisan TO, Netea MG, Joosten LA. Innate immune memory: implications for host responses to damage-associated molecular patterns. *Eur J Immunol*. 2016 Apr; 46(4): 817-28. PMID: 26970440. doi: 10.1002/eji.201545497
17. Cauchi S, Locht C. Non-specific Effects of Live Attenuated Pertussis Vaccine Against Heterologous Infectious and Inflammatory Diseases. *Front Immunol*. 2018 Dec 7; 9: 2872. PMID: 30581436. PMCID: PMC6292865. doi: 10.3389/fimmu.2018.02872
18. Uthayakumar D, Paris S, Chapat L, Freyburger L, Poulet H, De Luca K. Non-specific Effects of Vaccines Illustrated Through the BCG Example: From Observations to Demonstrations. *Front Immunol*. 2018 Dec 4. PMID: 30564249. PMCID: PMC6288394. doi: 10.3389/fimmu.2018.02869
19. Labinskaya AS. *Mikrobiologiya s tehnikoj mikrobiologicheskih issledovanij* [4-e izd, pererab i dop]. M: Medicina; 1978. 391 s. [Russian]
20. Zajczev VM, Liflyandskij VG, Marinkin VI. *Prikladnaya mediczinskaya statistika.* Uchebnoe posobie. SPb: OOO «Izdatel`stvo Foliant»; 2003. 432 s. [Russian]
21. Rivera A, Siracusa MC, Yap GS, Gause WC. Innate cell communication kick-starts pathogen-specific immunity. *Nat Immunol*. 2016 Apr; 17(4): 356-63. PMID: 27002843. PMCID: PMC4949486. doi: 10.1038/ni.3375
22. Yang K, Wu J, Xu G, Xie D, Peretz-Soroka H, Santos S, et al. A dual-docking microfluidic cell migration assay (D2-Chip) for testing neutrophil chemotaxis and the memory effect. *Integr Biol (Camb).* 2017 Apr 18; 9(4): 303-12. PMID: 28367571. PMCID: PMC5511521. doi: 10.1039/c7ib00037e
23. Vono M, Lin A, Norrby-Teglund A, Koup RA, Liang F, Loré K. Neutrophils acquire the capacity for antigen presentation to memory CD4+ T cells in vitro and ex vivo. *Blood.* 2017 Apr 6; 129(14): 1991-2001. PMID: 28143882. PMCID: PMC5383872. doi: 10.1182/blood-2016-10-744441
24. Liang F, Lindgren G, Sandgren KJ, Thompson EA, Francica JR, Seubert A, et al. Vaccine priming is restricted to draining lymph nodes and controlled by adjuvant-mediated antigen uptake. *Sci Transl Med*. 2017 Jun 7; 9(393): pii: eaal2094. PMID: 28592561. doi: 10.1126/scitranslmed.aal2094

УДК 579.871.1:612.017.12:57.083.3:612.112.3

ИЗУЧЕНИЕ ДИНАМИКИ ФАГОЦИТАРНОЙ АКТИВНОСТИ НЕЙТРОФИЛОВ ПОСЛЕ ПОВТОРНОЙ ВАКЦИНАЦИИ ЛАБОРАТОРНЫХ ЖИВОТНЫХ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫМ ДИФТЕРИЙНЫМ БАКТЕРИАЛЬНЫМ АНТИГЕННЫМ ПРЕПАРАТОМ

Елисеева И. В., Ждамарова Л. А., Белозерский В. И., Колпак С. А., Балак А. К.

Резюме. *Целью работы* было показать возможные проявления «иммунологической памяти» нейтрофолов как популяции клеток системы врожденного иммунитета при исследовании динамики активности фагоцитоза тест-объекта *C. diphtheriae var. gravis, tox+* после повторных стимулов иммунной системы подопытных кролей экспериментальным дифтерийным бактериальным антигенным препаратом. Препарат получали авторским способом. Фагоцитарную активность нейтрофилов в кроличьей крови исследовали прямым морфологическим методом накануне введения исследуемого препарата и на другой день, через 3 часа после каждой иммунизации. Исследуемый дифтерийный бактериальный антигенный препарат существенно стимулировал фагоцитарную активность нейтрофилов после первой, второй и третьей вакцинации. Средние значения показателей активности фагоцитоза после всех трех антигенних стимулов были достоверно выше, чем их средние уровни накануне вакцинации ($t>2$, $p=0,05$). Увеличение количества поглощенных микробных клеток при повторных вакцинациях обеспечивалось не увеличением количества фагоцитирующих нейтрофилов, а повышением их эффективности. Повторная вакцинация обеспечивала как повышенную готовность нейтрофилов к поглощению микробных клеток, так и больший уровень их реагирования. Полученные результаты эксперимента можно объяснить с позиций концепции обученного врожденного иммунитета и эпигенетического программирования клеток врожденного иммунитета. Увеличение показателей фагоцитоза накануне повторных антигенных стимулов и после них может свидетельствовать о сохранении информации клетками системы врожденного иммунитета об

антигенном стимуле, полученном при первом введении исследуемого препарата. Полученные результаты являются перспективными для конструирования комбинированной дифтерийной вакцины с бактериальным компонентом, направленной на предупреждение колонизации возбудителем слизистых оболочек респираторного тракта и токсических форм дифтерии.

Ключевые слова: врожденный иммунитет, нейтрофилы, фагоцитоз, дифтерийный бактериальный антиген, дифтерийная вакцина.

UDC 579.871.1:612.017.12:57.083.3:612.112.3

Dynamics of Neutrophiles Phagocitary Activity after Repeated Vaccinations of Laboratory Animals by Experimental Diphtheriae Bacterial Antigen Drug

Yelyseyeva I., Zhdamarova L., Belozerskii V., Kolpak S., Balak O.

Abstract. *The purpose of the work* was to show possible manifestations of the "immunological memory" of neutrophils as a population of cells of the innate immunity system when studying the dynamics of phagocytosis activity of the test object *C.diphtheriae var. gravis, tox* + after repeated stimuli of the immune system of experimental rabbits by experimental diphtheria bacterial antigen drug. The drug was obtained by the authors' method.

Material and methods. The phagocytic activity of neutrophils in rabbit blood was examined by direct morphological method before administration of the test drug and on the second day, 3 hours after each vaccination. The activity indices of phagocytosis were calculated: microbial number, phagocytosis index, percentage of phagocytic neutrophils, and phagocytic number. Subsequently, at intervals of 1 month, similar studies were performed twice and the results obtained were evaluated using conventional statistical methods (p=0.05).

Results and discussion. Studies showed that microbial number was significantly higher than its baseline 2.0 and 1.5 times, respectively. It should be noted that the indicators of the baseline rate of increase of microbial numbers with each administration of the drug, although they were significant, but decreased: the maximum value of this index was registered after the first vaccination – 180 %, after the second vaccination it was slightly lower – 170 %, after the third dropped to 120 %. Statistical processing of the results showed that all other indices of phagocytic activity of neutrophils under the influence of the first antigenic stimulus increased significantly by 2.8 times (phagocytosis index), by 1.5 times (phagocytic number), and by 2.0 times (phagocytic neutrophils) ($t > 2$, $p = 0.05$).

When re-vaccinated compared with baseline levels of phagocytic activity in the first experiment, phagocytosis index increased by 51 %, phagocytic neutrophils – by 26 %, phagocytic number – by 46 % ($t > 2$, $p = 0.05$). There was no authentic difference between phagocytosis index and phagocytic neutrophils values after the first and second vaccinations ($t < 2$, $p = 0.05$), but the level of phagocytic number was significantly higher ($t = 2$, $p = 0.05$). In relation to the indices obtained on the eve of the second vaccination, the phagocytosis index increased by 24 %, the phagocytic number – by 14% ($t > 2$, $p = 0.05$). The increase in phagocytic neutrophils was not significant ($t < 2$, $p = 0.05$). With regard to the influence of the third antigenic stimulus, the dynamics of phagocytosis activity indices was similar.

Their average values on the eve of all three vaccinations were much below than average levels after the vaccinations ($t > 2$, $p = 0.05$). The increase in the number of absorbed microbial cells in repeated vaccinations was provided not by increasing the number of phagocytic neutrophils, but by increasing their efficiency. The results of the experiment can be explained from the standpoint of the concept of trained innate immunity and epigenetic reprogramming of the innate immunity cells.

Conclusion. Experimental bacterial diphtheria antigen drug stimulated the phagocytic activity of neutrophils in rabbit blood after the first, second and third vaccinations. Re-vaccination provides both increased neutrophils readiness for microbial cell uptake and a greater level of response. An increase in phagocytosis indices on the eve of repeated vaccinations and after them can indicate that the cells of the system of innate immunity save the information about antigenic stimulus obtained at the first administration of the test drug. The obtained results are promising for the design of a combined diphtheria vaccine with a bacterial component aimed at preventing colonization by the pathogen of the respiratory tract mucosa and toxic forms of diphtheria.

Keywords: innate immunity, neutrophils, phagocytosis, diphtheria bacterial antigen, diphtheria vaccine.

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 26.07.2019 р.
Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs05.01.056
УДК 611.817.1

Мар'єнко Н. І., Степаненко О. Ю.

ЛИСТОК ЯК СТРУКТУРНА ОДИНИЦЯ МОЗОЧКА ЛЮДИНИ

Харківський національний медичний університет, Україна

maryenko.n@gmail.com

Кора мозочка є чітко структурованою частиною нервової системи. Наразі структурно-функціональною одиницею кори мозочка вважають модуль, який не може вичерпно описати принцип його структурно-функціональної організації на різних рівнях: від макроскопічного до мікроскопічного. Однією із структур, яку можна розглядати як структурну одиницю мозочка, є листок.

Мета дослідження – провести морфометричне дослідження листків кори мозочка людини, виявити межі і закономірності індивідуальної мінливості кількісних параметрів кори мозочка в філогенетично різних його відділах. Морфологічне дослідження проведено на 50 мозочків осіб, що померли від причин, не пов'язаних із патологією центральної нервової системи. Проводили морфометричне дослідження за допомогою комп'ютерної програми «Image Tool». На кожному окремому листку мозочка визначали висоту, максимальну та мінімальну ширину та різницю між ними, довжину гангліонарного шару, кількість клітин Пуркіньє, щільність клітин Пуркіньє (кількість клітин на 1 мм гангліонарного шару), середню відстань між центрами клітин Пуркіньє. Підраховувались показники на 100-150 листках сірої речовини в кожному мозочку.

У результаті морфометричного дослідження листків з'ясовано, що середня висота листка складає 1727,94±55,94 мкм, мінімальна ширина листка – 1514,64±49,04 мкм, максимальна ширина листка – 1794,94±58,10 мкм, співвідношення «висота/максимальна ширина» – 1,009±0,03, довжина гангліонарного шару – 3992,52±129,26 мкм, різниця максимальної та мінімальної ширини листка – 25,09±0,81%. Кількість клітин Пуркіньє може варіювати від 1 до 55, переважають листки із малою кількістю клітин Пуркіньє (від 3 до 16). Отже, листок є постійною структурою мозочка, яку можна розглядати як структурну або як структурно-функціональну одиницю мозочка. Листок завжди включає сіру речовину – складку кори та іноді має власний центральний стержень білої речовини. Проте будова листків може суттєво відрізнятись, що відображується у високій варіабельності морфометричних параметрів листків.

Ключові слова: мозочок, листок мозочка, структурна одиниця.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дана робота є фрагментом науково-дослідницької роботи кафедри гістології, цитології та ембріології Харківського національного медичного університету «Розробка нових методів оцінки морфофункціонального стану клітин, тканин та органів у нормі та патології», № державної реєстрації 0119U002911.

Вступ. Кора мозочка є чітко структурованою частиною нервової системи. Наразі структурно-функціональною одиницею кори мозочка вважають модуль [1-3]. Модуль кори мозочка являє собою вертикальну колонку кори, яка включає усі три шари кори мозочка (молекулярний, гангліонарний та зернистий), що містить всі види коритикальних нейронів мозочка та має єдине аферентне джерело входу інформації та єдиний еферентний шлях виходу інформації. Межі модуля визначаються ареалом розгалуження аферентних ліаноподібних волокон та мають парасагітальну орієнтацію. Напрямок вертикальних меж модуля мозочка збігається із напрямком висхідних аксонів клітин-зерен [4].

Модуль мозочка тривалий час розглядався як однотипна одиниця із добре організованими шляхами входу та виходу інформації, що здійснює адаптивний контроль та використовується для координації, модифікації, адаптації навчання моторним функціям [5-7]. Але в останні роки особливості функціонування модуля мозочка як операційної одиниці підлягають перегляду [5, 8]. Описані різні функціональні типи модулів [9], які зараз підрозділяють на менші субодиниці – мікрозони, які є кортикальною частиною мікромодулів [5, 10-12]

Оскільки мозочок має складну організацію, модуль не може вичерпно описати принцип його структурно-функціональної організації на різних рівнях: від макроскопічного до мікроскопічного. Однією із структур, яку можна розглядати як структурну одиницю мозочка, є листок.

Листки мозочка деякими науковцями розглядаються як незалежний робочий модуль (одиниця)

мозочка, що має єдиний загальний аферентний шлях отримання інформації та спільний еферентний шлях виходу інформації [13]. Листок являє собою складку кори (звивину), що розташована на пластинці білої речовини. Кожен листок отримує аферентну інформацію із кількох ліаноподібних волокон, що розгалужуються в межах одного листка, та кількох мохоподібних волокон, кожне із яких віддає колатералі до кількох сусідніх листків [14].

Структура, форма та кількість листків мозочка досить сильно варіюють. Розміри (висота, ширина, довжина) листків та особливості групування листків у часточки можуть відображати функціональні особливості різних ділянок мозочка. Кількісні параметри листків мозочка залежать також від індивідуальної мінливості. Однак листок як об'єкт для морфометричного дослідження дотепер науковцями ще не розглядався.

Мета дослідження – провести морфометричне дослідження листків кори мозочка людини, виявити межі і закономірності індивідуальної мінливості кількісних параметрів кори мозочка в філогенетично різних його відділах.

Матеріал та методи дослідження. Морфологічне дослідження проведено на 50 мозочків осіб, що померли від причин, не пов'язаних із патологією центральної нервової системи. Дослідження проведено з дотриманням основних біоетичних положень Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину (від 04. 04. 1997 р.), Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення наукових медичних досліджень за участю людини (1964-2008 рр.), а також наказу МОЗ України № 690 від 23. 09. 2009 р.. Висновок комісії з питань етики та біоетики Харківського національного медичного університету підтверджує, що дослідження проведене з дотриманням прав людини, відповідно до діючого в Україні законодавства, відповідає міжнародним етичним вимогам і не порушує етичних норм у науці та стандартів проведення біомедичних досліджень (протокол засідання комісії з питань етики та біоетики ХНМУ №10 від 07. 11. 2018).

Після вилучення головного мозку з черепної коробки мозочок фіксували в 10 % розчині формаліну, після чого проводили розтин черв'яка чітко по центральній сагітальній площині та по площинам, паралельним сагітальній на відстані 5 мм з обох боків від центральної площини. Отримані зрізи черв'яка мозочка товщиною 5 мм розділяли на блоки, які включали окремі часточки черв'яка. Із отриманих фрагментів виготовляли мікроскопічні препарати, які забарвлювали гематоксиліном та еозином.

Проводили морфометричне дослідження за допомогою комп'ютерної програми «Image Tool». На кожному окремому листку мозочка визначали висоту, максимальну та мінімальну ширину та різницю між ними, довжину гангліонарного шару, кількість клітин Пуркіньє (КП), щільність КП (кількість клітин на 1 мм гангліонарного шару), середню відстань між центрами КП. Вказані показники підраховували окремо для різних часточок мозочка та різних типів листків. Підраховувались показники на 100-150 листках сірої речовини в кожному мозочку.

Результати дослідження були оброблені методами математичної статистики з використанням пакету "Microsoft Excel'10". Визначали вибіркове середнє значення цих показників (M), його помилку (m), оцінювали розподіл варіант: визначали середнє квадратичне відхилення (σ), коефіцієнт варіації (CV), максимальне (max) та мінімальне (min) значення.

Достовірність відмінностей між групами визначали з використанням критеріїв Краскела-Уолліса та Данна. Достовірною вважали ймовірність похибки, яка менше чи дорівнює 5 % ($p \leq 0,05$). Проводився кореляційний аналіз: обчислювався коефіцієнт кореляції Пірсона (R) між значеннями морфометричних параметрів листків. Значимість коефіцієнту кореляції визначалась за допомогою критерію Стьюдента.

Результати дослідження та їх обговорення. Листок мозочка являє собою складку кори (звивину), розташовану на пластинці білої речовини. На зрізах мозочка, що проходять у площині, перпендикулярній напрямку звивин, складки кори мають вигляд листків, а пластинки білої речовини – вигляд гілок. Листок включає усі три шари кори мозочка (молекулярний, гангліонарний, зернистий), шо лежать на основі із білої речовини (**рис. 1**). Деякі листки мають власний стержень білої речовини, який відходить від основної гілки білої речовини, на якій лежить листок. Центральний стержень може мати різні форму та розміри, які пов'язані із формою листка.

Для морфометричної оцінки будови листка ми запропонували використовувати наступні критерії: висота листка, мінімальна та максимальна ширина листка та різниця між ними, довжина гангліонарного шару, кількість клітин Пуркіньє на листку, середня відстань між центрами КП та щільність їх розташування. Для оцінки форми листка крім його лінійних розмірів використане співвідношення «висота/максимальна ширина». Дані морфометричного дослідження листків мозочка наведені в **таблиці 1**.

Під час проведення кореляційного аналізу було з'ясовано, що морфометричні параметри листків мозочка взаємопов'язані кореляційним зв'язком різної сили. Висота листка пов'язана сильним кореляційним зв'язком із довжиною гангліонарного



Рис. 1. Листок мозочка людини, забарвлення гематоксиліном та еозином. 1 – верхівка листка, 2 – основна частина листка, 3 – основа листка, 4 – бічні межі листка, 5 – молекулярний шар кори, 6 – гангліонарний шар кори, 7 – зернистий шар кори, 8 – центральний стержень білої речовини (власна біла речовина листка)

шару (R=0,959; P<0,05) та різницею максимальної та мінімальної ширини листка (R=0,703; P<0,05). Мінімальна ширина листка пов'язана кореляційним зв'язком середньої сили із максимальною шириною листка (R=0,680; P<0,05), із висотою листка (R= -0,496; P<0,05), із різницею мінімальної та максимальної ширини листка (R= -0,520; P<0,05). На відміну від мінімальної, максимальна ширина листка не має значущого кореляційного зв'язку із висотою листка (R=0,045; P>0,05). Отже, висота листка має значущий зв'язок із мінімальною шириною (чим листок вищий, тим менша його мінімальна ширина і навпаки), але не має статистично значущого зв'язку із максимальною шириною, що свідчить про незалежність цих параметрів. Співвідношення «висота/максимальна ширина» має сильний кореляційний зв'язок із довжиною гангліонарного шару (R=0,773; P<0,05), висотою листка (R=0,882; P<0,05) та кореляційний зв'язок середньої сили із мінімальною шириною листка (R= -0,672; P<0,05). Звертає на себе увагу особливість розподілу варіант: при необмеженій верхній межі довжини гангліонарного шару нижня межа лімітована шириною листка. Довжина гангліонарного шару пов'язана із співвідношенням «висота/максимальна ширина», що визначає особливості форми листка: чим вищий та вужчий листок, тим в нього більша довжина гангліонарного шару.

Враховуючи те, що листок розглядається як структурна одиниця мозочка, одним із найважливіших критеріїв, що характеризують листок, є кількість клітин Пуркіньє на листку (**рис. 2**).

Кількість КП може варіювати від 1 до 55. Як видно із даних **рис. 2**, розподіл частоти листків із різною кількістю КП асиметричний, переважають листки із малою кількістю клітин Пуркіньє (від 3 до 16).

Кількість КП на листку пов'язана сильним кореляційним зв'язком із висотою листка (R=0,959; P<0,05), довжиною гангліонарного шару (R=0,785; P<0,05), кореляційним зв'язком середньої сили із співвідношенням «висота/максимальна ширина» (R=0,571; P<0,05), різницею максимальної та

Таблиця 1. Статистична оцінка розподілу вибіркових значень морфометричних показників листків мозочка

Показник	Статистичні критерії					
	M	m	S	CV, %	мін.	макс.
Висота листка, мкм	1727,94	55,94	842,82	48,78	324	5286
Мінімальна ширина листка, мкм	1514,64	49,04	492,16	32,49	670	3893
Максимальна ширина листка, мкм	1794,64	58,10	436,78	24,34	3893	3893
Співвідношення «висота/максимальна ширина»	1,009	0,03	0,52	51,85	0,25	3,77
Довжина гангліонарного шару, мкм	3992,52	129,26	1750,01	43,83	1205,00	11420,00
Кількість КП на листку	16,64	0,54	9,39	56,43	1	55
Середня відстань між центрами КП, мкм	280,85	9,09	162,56	57,88	91,11	2486,00
Кількість КП на 1 мм гангліонарного шару	4,17	0,14	1,43	34,22	0,40	10,98
Різниця максимальної та мінімальної ширини листка, мкм	280,01	9,07	375,18	133,99	0,00	1862,00
Різниця максимальної та мінімальної ширини листка, %	25,09	0,81	36,01	143,52	0,00	240,88

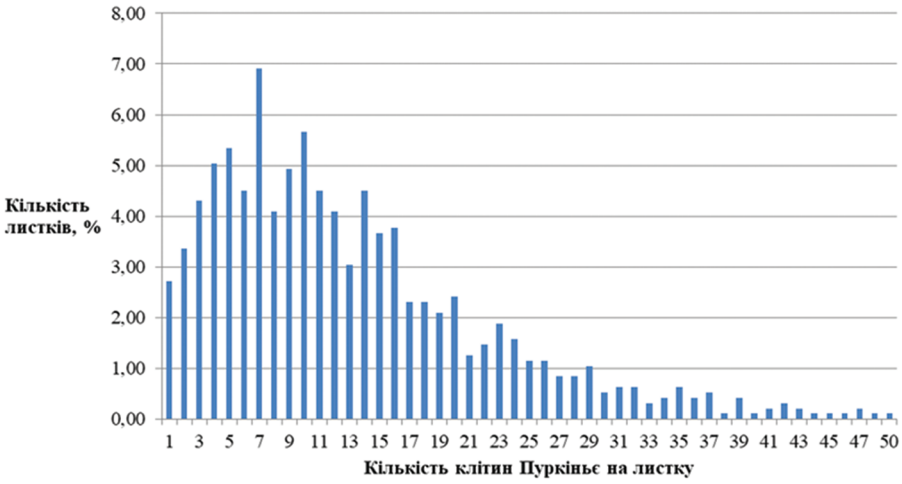


Рис. 2. Розподіл поширеності листків мозочка із різною кількістю клітин Пуркіньє

мінімальної ширини листка (R=0,586; P<0,05), середньою відстанню між центрами КП (R= -0,446; P<0,05) та кількістю КП на 1 мм гангліонарного шару (R=0,669; P<0,05). Отже, найбільше кількість клітин Пуркіньє пов'язана із довжиною гангліонарного шару листка, дещо менше – із висотою та співвідношенням «висота/максимальна ширина» і майже не залежить від ширини листка. Але середня відстань між центрами КП та кількість КП на 1 мм гангліонарного шару мають значущий зв'язок лише між собою (R= -0,743; P<0,05) та із загальною кількістю КП на листку (R= -0,446; P<0,05 та R= 0,559; P<0,05 відповідно).

Таким чином, морфометричні параметри листків досить сильно варіюють та залежать один від одного. Враховуючи цю особливість, ми вважаємо доцільним розділити листки на групи базуючись на морфометричних параметрах та формі листків.

Морфологічні зміни звивин мозочка (листків) виявлені при багатьох нейродегенеративних захворюваннях, дисплазії мозочка. Зустрічається дезорганізація листків, їх малі розміри (мікрогірія) та відсутність листків (агірія). Також зустрічається дисгенез кори, порушення просторової орієнтації листків, гіпер- або гіпотрофія кори. Завдяки сучасним методам нейровізуалізації описані зміни в останні роки можуть бути виявлені прижиттєво та можуть бути використані для діагностики цих захворювань [15, 16].

Висновки

1. Листок є постійною структурою мозочка, яку можна розглядати як структурну або як структурно-функціональну одиницю мозочка.
2. Листок завжди включає сіру речовину – складку кори та іноді має власний центральний стержень білої речовини.
3. Будова листків може суттєво відрізнятись, що відображується у високій варіабельності морфометричних параметрів листків.
4. Під час проведення морфологічних досліджень мозочка рекомендовано враховувати особливості форми та будови листка, оскільки вони можуть суттєво впливати на морфометричні параметри листка та різних структур кори мозочка людини.

Перспективи подальших досліджень. На основі отриманих результатів планується дослідження особливостей будови листків мозочка у різних вікових та гендерних групах, а також за умов впливу різних патологічних факторів.

References

1. Kalinichenko SG, Motavkin PA. *Kora mozzhechka*. M: Nauka; 2005. 320 s. [Russian]
2. Afanasyev YuI, Yurina NA, Eds. *Gistologiya, embriologiya, tsitologiya*. M: Meditsina; 2018. 800 s. [Russian]
3. Lutsik OD, Ivanova AY, Kabak KS, Chaykovskiy YuB. *Gistologiya lyudini*. Kyiv: Kniga plyus; 2003. 592 s. [Ukrainian]
4. Kalinichenko SG. Modulnaya paradigma i problema strukturno-funktsionalnoy organizatsii mozzhechka. *Tihookeanskiy meditsinskiy zhurnal*. 2016; 2(64): 42-8. [Russian]
5. Apps R, Hawkes R, Aoki S, Bengtsson F, Brown AM, Chen G, et al. Cerebellar modules and their role as operational cerebellar processing units. *The Cerebellum.* 2018; 17: 654–82. PMID: 29876802. PMCID: PMC6132822. doi: 10.1007/s12311-018-0952-3
6. Glickstein M, Doron K. Cerebellum: connections and functions. *Cerebellum*. 2008; 7: 589–94. PMID: 19002543. doi: 10.1007/s12311-008-0074-4
7. Ito M. *The cerebellum and neural control.* Raven Press; 1984. 580 p.
8. Cerminara NL, Lang EJ, Sillitoe RV, Apps R. Redefining the cerebellar cortex as an assembly of non-uniform Purkinje cell microcircuits. *Nat Rev Neurosci*. 2015; 16: 79–93. PMID: 25601779. PMCID: PMC4476393. doi.org/10.1038/nrn3886
9. Voogd J. The importance of fiber connections in the comparative anatomy of the mammalian cerebellum. In: Llinas R, editor. *Neurobiology of cerebellar evolution and development*. Chicago: AMA; 1969. p. 8771–85.

10. Ruigrok TJ. Ins and outs of cerebellar modules. *Cerebellum.* 2011; 10: 464–74. PMID: 20232190. PMCID: PMC3169761. DOI: 10.1007/s12311-010-0164-y
11. Apps R, Hawkes R. Cerebellar cortical organization: a one-map hypothesis. *Nat Rev Neurosci*. 2009; 10: 670–81. PMID: 19693030. doi: 10.1038/nrn2698
12. Cerminara NL, Aoki H, Loft M, Sugihara I, Apps R. Structural basis of cerebellar microcircuits in the rat. *J Neurosci*. 2013; 33: 16427–42. PMID: 24133249. PMCID: PMC3797368. doi: 10.1523/JNEUROSCI.0861-13.2013
13. Welker WI. The significance of foliation and fissuration of cerebellar cortex. The cerebellar folium as a fundamental unit of sensorimotor integration. *Arch Ital Biol*. 1990; 128(2-4): 87–109.
14. Llinas RR, Walton KD, Lang EJ. Ch. 7. Cerebellum. In: Shepherd GM, Ed. *The Synaptic Organization of the Brain*. NY: Oxford University Press; 2004. doi: 10.1093/acprof:oso/9780195159561.003.0007
15. Demaerel P. Abnormalities of cerebellar foliation and fissuration: classification, neurogenetics and clinicoradiological correlations. *Neuroradiology*. 2002; 44: 639–46. PMid: 12185541. doi: 10.1007/s00234-002-0783-1
16. Poretti A, Boltshauser E, Doherty D. Cerebellar hypoplasia: Differential diagnosis and diagnostic approach. *Am J Med Genet Part C Semin Med Genet*. 2014; 166: 211–26. PMID: 24839100. doi: 10.1002/ajmg.c.31398

УДК 611.817.1

ЛИСТОК КАК СТРУКТУРНАЯ ЕДИНИЦА МОЗЖЕЧКА ЧЕЛОВЕКА

Марьенко Н. И., Степаненко А. Ю.

Резюме. Кора мозжечка является четко структурированной частью нервной системы. Сейчас структурно-функциональной единицей коры мозжечка считают модуль, который не может исчерпывающе описать принцип его структурно-функциональной организации на разных уровнях: от макроскопического до микроскопического. Одной из структур, которую можно рассматривать как структурную единицу мозжечка, является листок.

Цель исследования – провести морфометрические исследования листков коры мозжечка человека, выявить границы и закономерности индивидуальной изменчивости количественных параметров коры мозжечка в филогенетически различных его отделах. Морфологическое исследование проведено на 50 мозжечках людей, умерших от причин, не связанных с патологией центральной нервной системы. Проводили морфометрические исследования с помощью компьютерной программы «Image Tool». На каждом отдельном листке мозжечка определяли высоту, максимальную и минимальную ширину и разницу между ними, длину ганглионарного слоя, количество клеток Пуркинье, плотность клеток Пуркинье (количество клеток в 1 мм ганглионарного слоя), среднее расстояние между центрами клеток Пуркинье.

Подсчитывались показатели на 100-150 листках серого вещества в каждом мозжечке. В результате морфометрического исследования листков выяснено, что средняя высота листка составляет 1727,94 ± 55,94 мкм, минимальная ширина листка – 1514,64 ± 49,04 мкм, максимальная ширина листа – 1794,94 ± 58,10 мкм, соотношение «высота / максимальная ширина» - 1,009 ± 0,03, длина ганглионарного слоя – 3992,52 ± 129,26 мкм, разница максимальной и минимальной ширины листа – 25,09 ± 0,81%. Количество КП может варьировать от 1 до 55, преобладают листки с малым количеством клеток Пуркинье (от 3 до 16).

Итак, листок является постоянной структурой мозжечка, которую можно рассматривать как структурную или как структурно-функциональную единицу мозжечка. Листок всегда включает серое вещество – складку коры и иногда имеет собственный центральный стержень белого вещества. Однако строение листков может существенно отличаться, что отображается в высокой вариабельности морфометрических параметров листков.

Ключевые слова: мозжечок, листок мозжечка, структурная единица.

UDC 611.817.1

Folium as a Structural Unit of the Human Cerebellum

Maryenko N. I., Stepanenko O. Yu.

Abstract. The cerebral cortex is a clearly structured part of the nervous system. Currently, the structural and functional unit of the cerebral cortex is considered a module that cannot comprehensively describe the principle of its structural and functional organization at different levels: from macroscopic to microscopic. Folium is one of the structures that can be considered the structural unit of the cerebellum.

The purpose of the work is to study morphometric parameters of human cerebral folia, to identify the limits and patterns of individual variability in the quantitative parameters of the cerebral cortex in its phylogenetically different regions.

Material and methods. Morphological study was performed on 50 cerebella of people who died from causes not related to pathology of the central nervous system. The morphometric study was conducted using the Image Tool program. The height, maximum and minimum width and difference between them, the length of the ganglion layer, the number of Purkinje cells, the density of the Purkinje cells (the number of cells per 1 mm of the ganglion layer), the average distance between the centers of the Purkinje cells were determined on each individual folium of the cerebellum. 100-150 folia of gray matter in each cerebellum were investigated.

Results and discussion. Morphometric examination of the cerebellar folia revealed that the average height of the folium was 1727.94 ± 55.94 μm, the minimum width of the folium was 1514.64 ± 49.04 μm, the maximum width of the folium was 1794.94 ± 58.10 μm, the ratio "Height / maximum width" – 1.009 ± 0.03, length of ganglionic layer was 3992.52 ± 129.26 μm, difference of maximum and minimum width of the folium was 25.09 ± 0.81 %. The number of Purkinje cells can vary from 1 to 55, the frequency distribution of folia with different amounts of Purkinje cells is asymmetric, dominated by folia with a small number of Purkinje cells (3 to 16).

Conclusion. Therefore, the folium is a permanent structure of the cerebellum, which can be regarded as a structural or structural and functional unit of the cerebellum. The folium always includes gray matter – the fold of the cortex and sometimes has its own central core of white matter. However, the structure of the folia may be significantly different, which is reflected in the high variability of the morphometric parameters of the cerebellar folia.

Keywords: cerebellum, cerebellar folium, structural unit.

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 30.07.2019 р.
Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs05.01.062
УДК 611.663/.664:615.212.7]–08

Матешук-Вацеба Л. Р., Іванків Я. Т., Подолюк М. В.

УЛЬТРАСТРУКТУРНА ОРГАНІЗАЦІЯ М'ЯЗОВОЇ ОБОЛОНКИ ШИЙКИ МАТКИ ПРИ ТРИВАЛОМУ ВПЛИВІ ОПІОЇДУ В ЕКСПЕРИМЕНТІ

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Україна

yarynkamandarynka@gmail.com

Проблема наркоманії щороку викликає все більшу стурбованість серед фахівців різних спеціальностей. Зловживання наркотичними засобами провокує не лише фізичну та психічну залежність, але й чинить негативний вплив на фізіологічні параметри організму. Розвиток наркотичної залежності у жінок настає значно швидше, ніж у чоловіків, а значні структурно-морфологічні та функціональні зміни статевих органів ставить гостро питання про репродуктивне здоров'я населення в усьому світі. Значне використання наркотичних середників в клінічній практиці без достатньої кількості експериментальних досліджень зумовило необхідність детального вивчення впливу опіоїдів на структурну організацію органів.

Мета – встановити та описати ультраструктурні особливості м'язової оболонки шийки матки білого лабораторного щура в нормі та при 2-х, 4-х та 6-ти тижневому впливі налбуфіну.

Дослідження виконано на 24-ох статево зрілих білих щурах-самках віком 3,0–3,5 місяці і початковою масою тіла 160–180 г. Для дослідження застосували метод електронної мікроскопії. Зрізи готували на ультрамікротомі УМТП–6М з допомогою алмазного ножа (DIATOM). Переглядали зрізи з допомогою електронного трансмісійного мікроскопа ТЕМ–100. Фотографували з допомогою цифрової камери SONY–H9.

Хронічний вплив налбуфіну спричиняє значні ультраструктурні зміни м'язової оболонки шийки матки. Вже на ранніх термінах експерименту (2 тижні) можна відслідкувати порушення, які є наслідками введення опіоїду в організм піддослідної тварини. Кожен наступний етап експерименту виявляв поглиблення змін структури м'язових клітин. Пошкодження, які виникли, свідчать про здатність опіоїду при тривалому застосуванні викликати незворотні зміни, що приводять до порушень структури та функцій на усіх рівнях, починаючи з ультраструктурного.

Ключові слова: налбуфін, електронна мікроскопія, шийка матки, м'язова оболонка.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дослідження виконано у відповідності до плану наукових досліджень Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького та є частиною планової науково-дослідної роботи кафедр нормальної анатомії та оперативної хірургії з топографічною анатомією «Структурна організація, ангіоархітектоніка та антропометричні особливості органів у внутрішньо– та позаутробному розвитку за умов впливу екзо– та ендопатогенних факторів», № державної реєстрації 0115U000041.

Вступ. Проблема наркоманії щороку викликає все більшу стурбованість серед фахівців різних спеціальностей. Зловживання наркотичними засобами провокує не лише фізичну та психічну залежність, але й чинить негативний вплив на фізіологічні параметри організму, наслідки якого можуть зберігатися навіть після припинення вживання наркотиків [1, 2, 3]. Уже тривалий час опіоїдні анальгетики визнані одними з найефективніших препаратів для знеболення, особливо при купуванні синдрому хронічного болю [4, 5]. Управління ООН з наркотиків і злочинності опублікувало текст «Всесвітня доповідь про наркотики 2018», де вказується, що близько 275 мільйонів людей, що становить майже 5,6 % від світового населення у віці від 15 до 64 років, хоча б один раз в житті вживали наркотики, а в 2016–2017 роках у світі виробництво опіуму зросло на 65 % [6, 7, 8]. Розвиток наркотичної залежності у жінок настає значно швидше, ніж у чоловіків, а значні структурно-морфологічні та функціональні зміни статевих органів ставить гостро питання про репродуктивне здоров'я населення в усьому світі [3, 9]. Значне використання наркотичних середників в клінічній практиці без достатньої кількості експериментальних досліджень зумовило необхідність детального вивчення впливу опіоїдів на структурну організацію органів [10].

Мета дослідження. Встановити та описати ультраструктурні особливості м'язової оболонки шийки матки білого лабораторного щура в нормі та при 2-х, 4-х та 6-ти тижневому впливі налбуфіну.

Матеріал та методи дослідження. Дослідження виконано на 24-ох статевозрілих білих щурах-самках віком 3,0–3,5 місяці і початковою масою тіла 160–180 г. Експериментальних тварин розподілено на 3 групи: першій групі тварин вводили внутрішньом'язово налбуфін щоденно впродовж 2 тижнів (I тиждень – 8 мг/кг, II тиждень – 15 мг/кг); другій групі тварин вводили внутрішньом'язово налбуфін щоденно впродовж 4 тижнів (I тиждень – 8 мг/кг, II тиждень – 15 мг/кг, III тиждень – 20 мг/кг, IV тиждень – 25 мг/кг), а третій групі тварин вводили внутрішньом'язово налбуфін щоденно впродовж 6 тижнів (I тиждень – 8 мг/кг, II тиждень – 15 мг/кг, III тиждень – 20 мг/кг, IV тиждень – 25 мг/кг; V тиждень – 30 мг/кг, VI тиждень – 35 мг/кг). Для контролю використали 9 щурів–самок, яким впродовж виконання експерименту вводили 0,9 % розчин NaCl.

Усіх тварин утримували в умовах віварію Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, експерименти проведені у відповідності положенням Європейської конвенції щодо захисту хребетних тварин, яких використовують в експериментальних та інших наукових цілях (Страсбург, 1986), Директиви Ради Європи 2010/63/EU, Закону України № 3447 – IV «Про захист тварин від жорстокого поводження». Матеріали роботи розглянуті членами комісії з питань біоетики Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, які дійшли погодженої думки, що надані для експертизи матеріали науково обґрунтовані (протокол №9 від 31 жовтня 2017 року). Тварин виводили з експерименту через 2, 4 та 6 тижнів з моменту введення опіоїду через евтаназію шляхом передозування діетилового ефіру.

Для дослідження застосували метод електронної мікроскопії. Фіксацію зразків проводили 1,5 % розчином OsO4 (Osmium Tetroxide SPI – CHEM USA) в 0,2 М розчині какодилату натрію (Cacodylic acid Sodium salt. Fluka) при pH 7,2 впродовж 2 – 2,5 годин на холоді. Обезводнення в зростаючих концентраціях етилового спирту (50^o, 70^o, 90^o і абсолютному) по 30 хв в кожному. Проведення через пропіленоксид (Fluka) 10хв. Заливка зразків в епоксидні смоли Epon – 812 (Fluka) і полімеризація 24 год. в термостаті при 60^o С. Зрізи готували на ультрамікротомі УМТП–6М з допомогою алмазного ножа (DIATOM). Контрастування зрізів в 1% розчині уранілацетату та в контрастері по Рейнольдсу. Переглядали зрізи з допомогою електронного трансмісійного мікроскопа ТЕМ–100. Фотографували з допомогою цифрової камери SONY–H9.

Результати дослідження. Уже після перших 2 -х тижнів експерименту ми спостерігали зміни м'язової оболонки шийки матки на ультраструктурному рівні. Більшість гладких міоцитів експериментальних тварин, як і контрольних, зберігали характерну відростчасту форму. У непошкоджених міоцитах містилися ядра, переважно видовженої форми, з чіткими контурами нуклеолеми. В нуклеоплазмі наявні ядерця, переважав рівномірно розподілений еухроматин, спостерігали лише поодинокі грудки гетерохроматину. Поблизу полюсів ядер виявлено мітохондрії, переважно з чіткими контурами і структурованими кристами. Цитоплазма заповнена поздовжньо орієнтованими міофіламентами. Базальна мембрана з чіткими контурами, щілинні контакти (нексуси) між міоцитами збережені. Міоцити оточені тонкими прошарками пухкої сполучної тканини. Проте навіть у непошкоджених гладких міоцитах на цьому терміні експерименту спостерігали незначний набряк цитоплазми та мітохондрій. Частина міоцитів уже через 2 тижні введення налбуфіну зазнала пошкоджень у вигляді зміни форми клітин, вкорочення відростків, розволокнення міофіламентів. Мітохондрії набули різної форми та розміру та зазнали структурних змін у вигляді просвітлення матриксу та деструкції крист. У цитоплазмі виявлено також розширені піноцитозні пухирці та великі вакуолі. У ядрі міоцита переважав концентрований гетерохроматин з крайовим розташуванням, що є свідченням апоптозу. Спостерігали крайове розміщення ядерця. Ядерна оболонка зазнала деформації.

Через 4 тижні експерименту зміни ультраструктурної організації м'язової оболонки шийки матки поглиблювались. Більшість гладких міоцитів експериментальних тварин втрачали характерну відростчасту форму. Ядра міоцитів деформовані, перебували у стані апоптозу, а деякі – каріопікнозу, нуклеолема утворювала інвагінації (**рис. 1**). В нуклеоп-

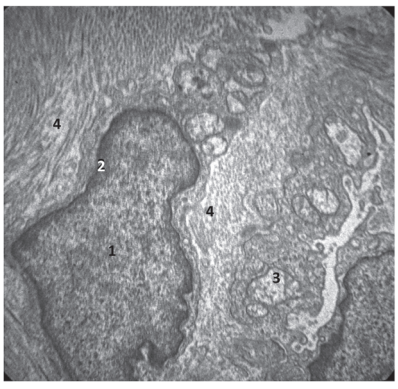


Рис. 1. Фрагмент м'язової оболонки шийки матки щура через 4 тижні введення налбуфіну. Електронна мікрофотографія. Зб.: х8000. 1 – ядро міоцита з інвагінаціями ядерної оболонки; 2 – крайове розміщення гетерохроматину; 3 – мітохондрія в стані набряку зі зруйнованими кристами; 4 – набряклий ендомізій

лазмі ядерця ледь помітні, а в деяких міоцитах відсутні, переважав гетерохроматин, скупчення якого спостерігали вздовж країв ядра. Мітохондрії різної форми і розмірів, просвітлені, в багатьох з них кристи деструктуровані. Цитоплазма просвітлена, заповнена дезорієнтованими міофіламентами. Базальна мембрана без чітких контурів, контакти (нексуси) між міоциттами розширені. Набряк сполучнотканинних прошарків між міоцитами свідчить про порушення кровообігу.

Через 6 тижнів експерименту на ультраструктурному рівні виявляли глибокі пошкодження елементів м'язової оболонки шийки матки. Міоцити деформовані. Їхні ядра в стані апоптозу, каріопікнозу та каріорексису. Ядерна оболонка часто без чітких контурів, розмита, з випинами. В нуклеоплазмі відсутні ядерця або виявляли ядерця в процесі лізису. Характерним є крайове розміщення гетерохроматину. Цитоплазма просвітлена, набрякла, переповнена вакуолями, містить багато лізосом, мікрофіламенти дезорганізовані, в стані набряку і фрагментації. Мітохондрії часто вакуолізовані, збережені мітохондрії набряклі, кристи майже повністю зруйновані. Базальна мембрана розшарована, набрякла, щілинні контакти (нексуси) між міоцитами розширені, а подекуди відсутні. Прошарки пухкої сполучної тканини між міоцитами значно розширені внаслідок набряку та розшарування волокон (**рис. 2**). В ендомізії збільшується кількість фібробластів, які теж перебувають у стані набряку. Цитоплазма їх просвітлена, містить вакуолі, набряклі мітохондрії з деструктурованими кристами. Ядра з крайовим розміщенням гетерохроматину та інвагінаціями ядерної оболонки.

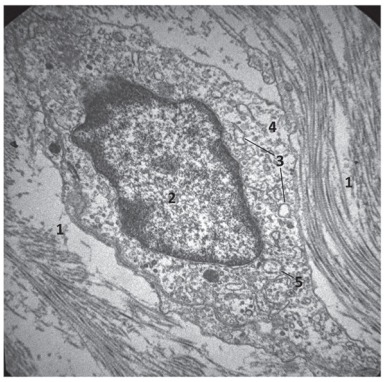


Рис. 2. Фрагмент м'язової оболонки шийки матки щура через 6 тижнів введення налбуфіну. Електронна мікрофотографія. Зб.: х8000. 1 – значне розширення, розшарування волокон і набряк пухкої сполучної тканини навколо клітини; 2 – ядро клітини з деформованою ядерною оболонкою, крайовим розміщенням гетерохроматину; 3 – вакуолі; 4 – просвітлення цитоплазми; 5 – набрякла, зі зруйнованими кристами мітохондрія

Обговорення отриманих результатів. Надмірний та неконтрольований прийом опіоїдів чинить негативний вплив на жіночий організм. В дослідженнях Eriksson та Ray показано, що прийом морфіну під час вагітності призводить до затримки росту, зниження ваги та аборту на ранніх термінах [11, 12]. В ряді робіт описано вплив різних опіоїдів на міометрій вагітних щурів-самок, де спостерігається порушення скоротливої здатності м'язів матки [13, 14]. Maryam Dehghan та співав. в експерименті на мишах показали, що морфін на ультраструктурному рівні спричиняє деформацію та руйнування ядерної мембрани епітеліальних клітин ендометрія, спостерігається відстань між ядрами і гетерохроматином, чого не спостерігали в контрольних групах [15]. Схожі ультраструктурні зміни м'язової тканини спостерігали при дослідженні впливу налбуфіну на кардіоміоцити, де при елетронномікроскопічному дослідженні було виявлено розширення міжклітинного простору, зруйновані мітохондрії, мозаїчне ушкодження кардіоміоцитів, крайове розміщення хроматину в ядрі [16]. Поряд із дослідженням опіоїдів на жіночу статеву систему описано вплив інших поширених у клінічній практиці препаратів. Зокрема, Radulovic та співав. описують ультраструктурні зміни шийки матки під впливом мізопростолу. Дані електронної мікроскопії показали, що мізопростол індукує розщеплення та дезорганізацію колагенових волокон, зернистий ендоплазматичний ретикулум був збагачений та дилятований, а ядерний хроматин чітко диспергований [17].

Висновки. Хронічний вплив налбуфіну спричиняє значні ультраструктурні зміни м'язової оболонки шийки матки. Вже на ранніх термінах експерименту (2 тижні) можна відслідкувати порушення, які є наслідками введення опіоїду в організм піддослідної тварини. Кожен наступний етап експерименту виявляв поглиблення змін структури м'язових клітин. Пошкодження, які виникли, свідчать про здатність опіоїду при тривалому застосуванні викликати незворотні зміни, що приводять до порушень структури та функцій на усіх рівнях, починаючи з ультраструктурного.

Перспективи подальших досліджень. Отримані результати дають можливість поглибити знання і вирішити питання щодо впливу опіоїду на структуру шийки матки, розуміння патогенезу дозволить покращити уявлення про можливі наслідки для репродуктивного здоров'я жінок– пацієнток, які змушені тривалий час вживати опіоїди, а також тих, хто страждає від наркотичної залежності.

References

1. Bekesevych AM, Mateshuk-Vatseba LR, Oliynyk IYu, Zinko AV. Vplyv tryvalogo vvedennya opioyidu na ultrastrukturnu organizatsiyu biloyi rechovyny golovnogo mozku v eksperymenti [The Influence of Long-Term Opioid Administration on the Ultrastructural Organization of the White Substance of the Brain in the Experiment]. *Ukrayinskyy zhurnal medytsyny, biologiyi ta sportu*. 2018; 3(6): 31–5. [Ukrainian] doi: 10.26693/jmbs03.06.031
2. Pidvalna UYe. Strukturna organizatsiya organiv i system pid vplyvom opioyidiv [Structural organization of organs and systems under the influence of opioids]. *Eksperymentalna ta klinichna fiziologiya i biokhimiya.* 2014; 1: 71–8. [Ukrainian]
3. Ivankiv YaT, Mateshuk-Vatseba LR. Morfologichni osoblyvosti matky v normi ta pry patologiyi [Morphological Features of Healthy and Pathological Uterus]. *Ukrayinskyy zhurnal medytsyny, biologiyi ta sportu*. 2018; 1(17): 21–8. [Ukrainian] doi: 10.26693/jmbs04.01.021
4. Smith CL, Severtsen B, Vandermause R, Barbosa-Leiker C, Wilson M, Roll J. Seeking Chronic Pain Relief: A Hermeneutic Exploration. *Pain Management Nursing*. 2018 Dec; 19(6): 652–62. PMID: 29935910. doi: 10.1016/j.pmn.2018.05.001
5. Isenberg SR, Maragh-Bass AC, Ridgeway K, Beach MC, Knowlton AR. A qualitative exploration of chronic pain and opioid treatment among HIV patients with drug use disorders. *Journal of Opioid Management*. 2017 Jan/Feb; 13(1): 5–16. PMID: 28345742. PMCID: PMC5560049. doi: 10.5055/jom.2017.0363
6. Organization WH. Guidelines for the psychosocially assisted pharmacological treatment of opioid dependence. New York: World Health Organization; 2009. Available from: https://www.who.int/substance_abuse/publications/opioid_dependence_guidelines.pdf
7. World Drug Report 2018 (United Nations publication, Sales No.E.18.XI.9) [Internet]. 2018. Available from: https://www.unodc.org/wdr2018/
8. Gartry CC, Oviedo-Joekes E, Laliberté N, Schechter MT. The trials and tribulations of implementing a heroin assisted treatment study in North America. *Harm Reduction J*. 2009 Jan 21; 6: 2. PMID: 19159475. PMCID: PMC2639576. doi: 10.1186/1477–7517–6–2
9. Vucinovic M, Roje D, Vucinovic Z, Capkun V, Bucat M, Banovic I. Maternal and Neonatal Effects of Substance Abuse during Pregnancy: Our Ten–year Experience. *J Yonsei Med*. 2008; 49: 705–13. PMID: 18972589. PMCID: PMC2615365. Doi: 10.3349/ymj.2008.49.5.705
10. *Patent 76564 U Ukraine*, MPK A 61 K 31/00. Sposib modelyuvannya fizychnoyi opioyidnoyi zalezhnosti u shchuriv [Method for modeling physical opioid dependence in rats] / Onysko RM, Paltov YeV, Fik VB, Vilkhova IV, Kryvko YuYa, Yakymiv NYa, Fitkalo OS (UA); zayavnik i vlasnik patentu Lvivskyy natsionalnyy medychnyy universytet imeni Danyla Galytskogo (UA). № U201207124; zayavl 12.06.2012; opubl 10.01.2013. Byul № 1. [Ukrainian]
11. Eriksson PS, Ronnback L. Effect of prenatal morphine treatment of rats on mortality, body weight and analgesic response in the offspring. *Drug Alcohol Depend* 1989; 24: 187–94. doi: 10.1016/0376–8716(89)90055–0
12. Ray JR, Dubinj W, Blechner JN. Fetal growth retardation fallowing matenal morphine administration. *Biol Neonal*. 1977; 32: 222–8. PMID: 603807. doi: 10.1159/000241021
13. Kayacan N, Ertugrul F, Arici G, Kkar M, Erman M. in vitro effect of opioids on pregnant uterine muscle. *Adv Ther.* 2007; 24: 368–75. PMID: 17565928. Doi: 10.1007/BF02849906
14. Yoo KY, Lee J, Kim HS, Jeong SW. The effects of opioids on isolated human pregnant uterine muscles. *Anesth Analg*. 2001; 92: 1006–9. PMID: 11273940. doi: 10.1097/00000539–200104000–00037
15. Dehghan M, Jafarpour M, Mahmoudian Al. The effect of morphine administration on structure and ultrastructure of uterus in pregnant mice. *Iranian Journal of Reproductive Medicine*. 2010; 8(3): 111–8.
16. Pokotylo VYu. Ultrastrukturni osoblyvosti miokarda shchura ta yogo gemomikrotsyrkulyatornogo rusla na rannikh terminakh perebigu opioyidnoyi intoksykatsiyi [Ultrastructural features of rat myocardium and its hemomicrocirculatory bed at the early stages of opioid intoxication]. *Visnyk problem biologiyi i medytsyny*. 2017; 1(135): 304–9. [Ukrainian]
17. Radulovic NV, Ekerhovd E, Abrahamsson G, Norstrom A. Cervical priming in the first trimester: morphological and biochemical effects of misoprostol and isosorbide mononitrate. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2009; 88: 43–51. PMID: 19034732. doi: 10.1080/00016340802585440

УДК 611.663/.664:615.212.7]–08

УЛЬТРАСТРУКТУРНАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ МЫШЕЧНОЙ ОБОЛОЧКИ ШЕЙКИ МАТКИ БЕЛОЙ ЛАБОРАТОРНОЙ КРЫСЫ ПРИ ДЛИТЕЛЬНОМ ВОЗДЕЙСТВИИ ОПИОИДОВ

Матешук-Вацеба Л. Р., Иванкив Я. Т., Подолюк М. В.

Резюме. Проблема наркомании ежегодно вызывает все большую обеспокоенность среди специалистов разных специальностей. Злоупотребление наркотическими средствами провоцирует не только физическую и психическую зависимость, но и оказывает отрицательное влияние на физиологические параметры организма. Развитие наркотической зависимости у женщин наступает значительно быстрее, чем у мужчин, а значительные структурно-морфологические и функциональные изменения половых органов ставят остро вопрос о репродуктивном здоровье населения во всем мире. Значительное использование

наркотических веществ в клинической практике без достаточного количества экспериментальных исследований обусловило необходимость детального изучения влияния опиоидов на структурную организацию органов.

Цель – установить и описать ультраструктурные особенности мышечной оболочки шейки матки белой лабораторной крысы в норме и при 2-х, 4-х и 6-ти недельном воздействии налбуфина.

Исследование выполнено на 24-х половозрелых белых крысах-самках возрастом 3,0–3,5 месяца и начальной массой тела 160–180 г. Для исследования использовали метод электронной микроскопии. Срезы готовили на ультрамикротоме УМТП–6М с помощью алмазного ножа (DIATOM). Просматривали срезы с помощью электронного трансмиссионного микроскопа ТЭМ–100. Фотографировали с помощью цифровой камеры SONY–H9.

При хроническом воздействии налбуфина отмечаются значительные ультраструктурные изменения мышечной оболочки шейки матки. Уже на ранних сроках эксперимента (2 недели) отмечаются нарушения, являющиеся последствиями введения опиоида в организм подопытного животного. Каждый последующий этап эксперимента показывал увеличение изменений структуры мышечных клеток. Возникшие повреждения свидетельствуют о способности опиоида при длительном применении вызвать необратимые изменения, приводящие к нарушениям структуры и функций на всех уровнях, начиная с ультраструктурного.

Ключевые слова: Налбуфин, электронная микроскопия, шейка матки, мышечная оболочка.

UDC 611.663/.664:615.212.7]–08

Ultrastructural Organization of the Cervix Muscular Layer in White Laboratory Rats under Long–Term Opioid Influence

Mateshuk-Vatseba L. R., Ivankiv Ya. T., Podolyuk M. V.

Abstract. The problem of drug addiction is a growing concern among specialists in various fields. Drug abuse provokes not only physical and mental addiction, but has also a negative effect on the physiological parameters of the body. The development of drug addiction in women is much faster than in men, and the significant structural, morphological and functional changes of the genital organs raise the burning issue of reproductive health worldwide. The considerable use of drugs in clinical practice without sufficient experimental research has necessitated a detailed study of the effect of opioids on the structural organization of organs.

The purpose of the study was to establish and describe ultrastructural features of the cervix muscular layer in white lab rats within a norm and at the 2^{nd}, 4^{th}, and 6^{th} weeks of nalbuphine exposure.

Material and methods. The research was performed on 24 sexually mature white female rats 3.0–3.5 months old with the initial body weight of 160–180 g. The experimental animals were divided into 3 groups, each group of animals was administered intramuscularly nalbuphine daily during 2, 4, and 6 weeks. The control group included 9 female rats, which got injected with 0.9 % NaCl solution throughout the experiment. The research was performed with the help of electron microscopy. The sections were prepared on a UMTP–6M ultramicrotome using a diamond knife (DIATOM). The sections were examined with a TEM–100 transmission electron microscope. Photographs were taken with a digital camera SONY–H9.

Results and discussion. Excessive and uncontrolled administration of opioids has a negative impact on the female body. Eriksson and Ray's research shows that morphine intake during pregnancy leads to delayed growth, weight loss, and early abortion. A number of studies have described the effects of various opioids on the myometrium of pregnant female rats, with impaired uterine muscle contractility. Maryam Dehghan et al in an experiment in mice showed that morphine causes deformation and destruction of the nuclear membrane of epithelial cells of the endometrium at the ultrastructural level, observed the distance between nuclei and heterochromatin, which was not observed in the control groups. Similar ultrastructural changes of muscle tissue were observed in the study of the effect of nalbuphine on cardiomyocytes, where an electron-microscopic examination revealed expansion of the intercellular space, destroyed mitochondria, mosaic damage of cardiomyocytes, chromatic dislocation.

Conclusion. Chronic exposure to nalbuphine causes significant ultrastructural changes in the cervix. Even in the early stages of the experiment (2 weeks) it was possible to trace the disorders that were the consequences of the introduction of the opioid into the body of the experimental animal. Each subsequent phase of the experiment revealed deepening changes in the structure of the muscle cells. The resulting damage showed the ability of the long-term use of the opioid to cause irreversible changes in structure and function at all levels, starting from ultrastructural.

Keywords: nalbufin, electron microscopy, cervix, muscle layer.

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 11.08.2019 р.
Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs05.01.067
УДК 611.714/.716

Полстяной А. О.

ВАРІАНТНА АНАТОМІЯ ПІД'ЯЗИКОВОЇ КІСТКИ ЛЮДИНИ НА АНТРОПОЛОГІЧНОМУ МАТЕРІАЛІ МОГИЛЬНИКА САЛТІВСЬКОЇ КУЛЬТУРИ У с. НОВА (ЧЕРВОНА) ГУСАРІВКА

Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна, Україна

andreypolstyanoj@karazin.ua

Варіантна анатомія є необхідною складовою будь-яких анатомічних відомостей. Індивідуальна анатомічна мінливість пов'язана з популяційними, віковими, статевими та соматотиповими особливостями. Вона визначає межі норми, показує крайні її прояви. Варіантній анатомії кісток скелета приділяють не останню увагу й в палеоантропологічних дослідженнях при вивченні антропологічних матеріалів. У дослідженні вивчалась варіантна анатомія під'язикових кісток людей різного ступеня збереження з могильника салтівської культури (середина VIII-початок X століття) біля с. Нова (Червона) Гусарівка. Дослідження проводилося на 82 під'язикових кістках, що в даний час зберігаються у остеологічній колекції кафедри анатомії людини медичного факультету Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна. Класичною моделлю будови під'язикової кістки є форма у вигляді підкови з великими рогами, які дещо розходяться. Серед досліджених кісток найбільш поширеною була трапецієподібна форма, (47,6%), рідше зустрічались кістки параболоїдної форми (37,8%) та гіперболоїдної форми (14,6%). Переважали кістки с шестикутним тілом (41,5%), рідше зустрічалися з прямокутним (20,7%), овоїдним (15,9%) асиметричним (13,4%), трапецієподібним (8,5%) тілом. Під'язикова кістка відноситься до кісток скелета людини з відносно великим ступенем асиметрії. Серед досліджених кісток 90,2% мали асиметричну будову, що виявлялася в одній або декількох, чи у всіх візуальних ознаках. Найбільш поширеними була асиметрія довжини великих рогів (45,1%), їх форми (32,9%), вигинів в сагітальній площині (20,7%), ширини та формі тіла (13,4%). В ході дослідження були також визначені основні остеометричні розміри досліджуваних під'язикових кісток, що співвідносяться з літературними даними щодо розмірів цієї кістки скелету людини.

Ключові слова: під'язикова кістка, варіантна анатомія людини, салтівська культура, палеоантропологія.

Вступ. Актуальним напрямом морфологічних досліджень є вивчення питання норми будови органів, що відображає закономірності індивідуальної мінливості. Індивідуальна анатомічна мінливість випливає з популяційних, вікових, статевих та соматотипових особливостей. Тому при проведенні вивчення викопних решток людини в палеоантропологічних дослідженнях важливу роль додаткового джерела інформації відіграють варіаційні (дискретно-варіаційні) ознаки кісток скелета.

Під'язикова кістка (ПК) людини, *os hyoideum*, має форму підкови, розташована біля кореня язика. У ній розрізняють тіло, опукле спереду й увігнуте ззаду, та дві пари рогів – великі та малі. Великі роги (ВР) відходять від бічних країв тіла назад, вгору та кілька назовні. Їх кінці закруглені, булавоподібної форми. Малі роги звернені вгору, незначні за розмірами та часто залишаються хрящовими. ВР з'єднані з тілом ПК за допомогою суглоба або синхондрозу. Синостоз, як правило, відбувається між 30-40 роками й спостерігається в 46,5-48,4% випадків.

Аналіз наукової літератури свідчить що ще у роботах Ubelaker (1997) та Miller et al. (1998) відзначалася велика варіабельність будови ПК, яка не була відзначена в більш ранніх роботах інших авторів [7, 9]. В той же час ПК дуже рідко буває об'єктом дослідження, оскільки в ній не спостерігається патологічних процесів, внаслідок свого положення вона майже ніколи не пошкоджується навіть при політравмі. Переважна більшість досліджень ПК в сучасних умовах стосується судово-медичної та медико-криміналістичної сфери.

Мета дослідження – вивчити особливості варіантної анатомії під'язикової кістки людини на антропологічному матеріалі з могильника салтівської культури середини VIII – початку X століть біля с. Нова (Червона) Гусарівка.

Матеріал та методи дослідження. Дослідження проводилося на 82 під'язикових кістках людей з могильника салтівської культури біля с. Нова Гусарівка, що в даний час зберігаються у остеологічній

колекції кафедри анатомії людини медичного факультету Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна. Вимірювання проводилися на остеометричній дошці (проекційні розміри, точність 1 мм) і штангенциркулем (лінійні розміри, точність 0,1 мм).

Ґрунтовий могильник салтівської культури, яка є археологічною культурою епохи залізного віку південного сходу України та півдня Росії [1], має ямні поховання площею 1,44 га. Він розташований в межах села Нова Гусарівка (до 2016 року село мало назву Червона Гусарівка) Балаклійського району Харківської області України та датується серединою VIII — початком X століття [6, 8]. Могильник був знайдений в 1992 році [6]. За період 1993–1997 років в ньому було досліджено 177 ґрунтових поховань [2].

Результати дослідження та їх обговорення. Класичною моделлю будови ПК є форма у вигляді підкови з ВР, які дещо розходяться [3]. Даний варіант є лише однією з форм будови. Зазвичай виділяються три основних типи будови ПК. Відмінною їх ознакою один від одного є форма внутрішнього (верхнього) краю тіла і кут його з'єднання з внутрішніми краями основи ВР (**рис. 1**).

Трапецієподібною вважають ПК з прямим внутрішнім (верхнім) краєм тіла, що утворює тупий або прямий кут з ВР. Параболоїдною вважають ПК з внутрішнім (верхнім) краєм тіла трохи зігнутим в горизонтальній площині вперед, що кут з'єднання з ВР є згладженим, наближаючись до 180^0. Внутрішні края тіла і ВР кістки параболоїдного типу плавно продовжуючи один одного утворюють параболу. Гіперболоїдною є ПК з максимально розвиненим вигином внутрішнього краю тіла в горизонтальній площині наперед (значно глибшим, ніж у параболоїдних). При цьому внутрішній край тіла переходить у внутрішній край ВР по прямій лінії, кут з'єднання тіла з БР дорівнює 180^0[4]. Деякі автори, як то Звягин 2005, Мальцева 2006, виділяють ще 4-й тип форми будови ПК, описуваний ними як «невизначений варіант» [5, 10]. В роботі данний тип не розглядався бо за визначенням авторів, які вирізняють його, він відрізняється тільки формою внутрішнього краю кістки.

Серед досліджених ПК найбільш поширеною була трапецієподібна форма, її мали 47,6% кісток, рідше зустрічались кістки параболоїдної форми – вони склали 37,8 % та гіперболоїдної форми – 14,6 %.

Виділяють 5 форм тіла ПК, що залежать від будови його бічних країв. Прямокутне має прямовисні краї, що частково чи повністю з'єднуються з ВР. Трапецієподібне тіло має бічні краї, розташовані під гострим кутом до нижнього краю, зазвичай повністю з'єднуючись з ВР. Шестикутне тіло — верхній сегмент бічного краю, який з'єднується з ВР, утворює тупий або прямий кут з нижнім вільним сегментом бокового краю. Овоїдне тіло має форму поперечного овалу. Асиметричне тіло – правий і лівий бічні краї мають різну конфігурацію [4].

Серед досліджених ПК переважали кістки с шестикутним тілом (41,5%), рідше зустрічалися з прямокутним (20,7%), овоїдним (15,9%) асиметричним (13,4%), трапецієподібним (8,5%) тілом.

Площина ВР на своєму протязі приймає різні положення між сагітальним та горизонтальним. Дистальні кінці ВР, при наявності на них потовщень або без них, мають округлий або овальний перетин. Серед досліджених кісток ВР частіше були сплощені на всьому своєму протязі (61% випадків), або ж мали тригранний (24,4%) або округлий (14,6%) перетин в дистальній третині. ВР частіше були зігнуті в сагітальній площині догори (57,3%), а



Рис. 1. Типи під'язикової кістки, зліва направо – трапецієподібний, параболоїдний, гіперболоїдний

в дистальній третині характеризувалися більш сагітальним розташуванням.

ПК відноситься до кісток скелета з відносно великим ступенем асиметрії [4, 10]. Виражена асиметрія ПК виникає внаслідок різного кута з'єднання ВР з тілом, асиметрії бічних країв тіла, різної довжини ВР, ступеня їх кривизни й конфігурації. У 90-,2% ПК у дослідженні мали асиметричну будову. Асиметрія виявлялася в одному або декількох, а в 9,7% – у всіх візуальних ознаках (повна асиметрія). Найбільш поширеною була асиметрія довжини великих рогів (45,1%), їх форми (32,9%), вигинів в сагітальній площині (20,7%), ширини та формі тіла (13,4%). Асиметрії тіла, положення й вигинів великих рогів досередини мали переважно однобічний характер.

В ході дослідження були також визначені остеометричні розміри ПК. Початкове число ознак (31) з методики Miller et al. 1998 було мінімізоване до 6 (**рис. 2**), оскільки відмінності між однойменними ознаками правого та лівого ВР згідно з попередніми дослідженнями ПК іншими авторами є статистично не достовірними [3, 4, 10].

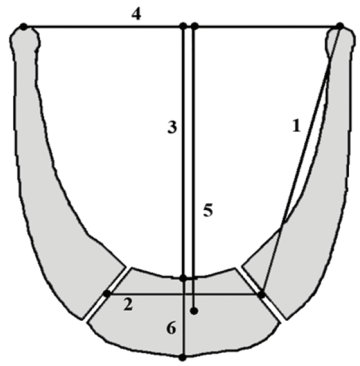


Рис. 2. Схема вимірювання під'язикової кістки

Примітки: М1 – довжина рогу: усереднена довжина лівого та правого ВР; М2 – довжина тіла ПК; М3 – розмах ВР; М4 – проекційна довжина ВР; М5 (31) – загальна довжина ПК; М6 (9) – ширина тіла ПК.

Таким чином були обчислені основні статистичні характеристики вимірювальних ознак ПК. Результати наведені в **таблиці 1**.

Таблиця 1 – Основні статистичні характеристики вимірювальних ознак під'язикової кістки

Ознака	Мінімальне значення, мм	Максимальне значення, мм	Середнє значення Хср., мм	Стандартне відхилення S
М1	16	36	26,7	3,3
М2	16	31	20,8	3,3
М3	17	48	25,6	3,5
М4	21	48	33,6	7,0
М5	22	44	29,1	3,7
М6	5	11	8,5	8,2

Отримані остеометричні розміри ПК співвідносяться з літературними даними щодо розмірів цієї кістки скелету людини.

Висновки. В палеоантропологічних дослідженнях при вивченні антропологічних матеріалів не останню роль приділяють варіаційним ознакам кісток скелета. Таким чином, проведене дослідження дозволило вивчити варіантну анатомію та індивідуальні особливості будови під'язикової кістки на антропологічних матеріалах могильника салтівської культурі у с. Нова Гусарівка. Також були визначені основні остеометричні розміри досліджуваних під'язикових кісток, що співвідносяться з літературними даними щодо розмірів цієї кістки скелету людини.

Перспективи подальших досліджень. Подальше вивчення палеоантропологічного кісткового матеріалу з могильника салтівської культури з використанням методик, вироблених на сьогоднішній день фізичною антропологією, сприятиме розвитку популяційної морфології. Збір таких даних дасть можливість значно збагатити інформацію про морфологічні ознаки представників аланської групи салтівської культури і, таким чином, може внести нові деталі в картину етногенезу.

References

1. Afanas'yev GYe. Ob avtorstve i pervonachal'nom znachenii termina «Saltovskaya arkheologicheskaya kul'tura». *Verkhnedonskoy arkheologicheskiy sbornik*. 2014; 6. 407. [Russian]
2. Aksenov VS. Zakhoroneniya s narusheniyem anatomicheskogo poryadka kostyaka na mogil'nike saltovskoy kul'tury u s. Chervonaya Gusarovka. *Khazarskiy al'manakh*. 2009; 8; 89–100. [Russian]
3. Aleksina LA, Zvyagin VN, Mal'tseva NL. Varianty formy i osobennosti stroyeniya podyazychnoy kosti cheloveka. *Morfologiya*. 2006; 129(4): 8. [Russian]
4. Aleksina LA, Zvyagin VN, Mal'tseva NL. Varianty anatomicheskoy izmenchivosti podyazychnoy kosti cheloveka. *Al'manakh sudebnoy meditsiny*. 2008; 1(9): 56–8. [Russian]
5. Mal'tseva NL. Variant anatomy of the hyoid bone and the possibility of its use in the identification of the individual. Abstr. PhDr. (Med.). SPb; 2006. 20 p. [Russian]
6. Mikheyev VK. Novyy gruntovyy mogil'nik saltovskoy kul'tury v s. Chervonnaya Gusarovka. *Drevnosti*. 1994; 195–6. [Russian]

7. Miller K, Walker P, O'Halloran RL. Age and sex-related variation in hyoid bone morphology. *Journal of Forensic Sciences.* 1998; 43(6): 1138–43.
8. Tortika AA. *Severo-Zapadnaya Khazariya v kontekste istorii Vostochnoy Yevropy (vtoraya polovina VII — tret'ya chetvert' X vv.).* Khar'kov: KHGAK, 2006. 554 s. [Russian]
9. Ubelaker DH. Hyoid fracture and strangulation. *Journal of Forensic Sciences*. 1992; 37: 1216–22.
10. Zvyagin VN, Mal'tseva NL, Galitskaya OI. *Podyazychnaya kost, kak obyekt mediko-kriminalisticheskoy identifikatsii lichnosti. Informatsionnoye pismo*. M. 2005. [Russian]

УДК 611.714/.716

ВАРИАНТНАЯ АНАТОМИЯ ПОДЪЯЗЫЧНОЙ КОСТИ ЧЕЛОВЕКА НА АНТРОПОЛОГИЧЕСКОМ МАТЕРИАЛЕ МОГИЛЬНИКА САЛТОВСКОЙ КУЛЬТУРЫ У с. НОВАЯ (ЧЕРВОНАЯ) ГУСАРОВКА

Полстяной А. А.

Резюме. Вариантная анатомия является необходимой составляющей любых анатомических сведений. Она определяет границы нормы, показывает крайние ее проявления. Индивидуальная анатомическая изменчивость связана с популяционными, возрастными, половыми и соматотипов особенностями. Она определяет границы нормы, показывает крайние ее проявления. Вариантной анатомии костей скелета уделяют не последнее внимание и в палеоантропологических исследованиях. В данном исследовании изучалась вариантная анатомия подъязычных костей людей разной степени сохранности из могильника салтовской культуры (середина VIII-начало X века) у с. Новая (Красная) Гусаровка. Исследование проводилось на 82 подъязычных костях, которые в настоящее время хранятся в остеологические коллекции кафедры анатомии человека медицинского факультета Харьковского национального университета имени В. Н. Каразина. Классической моделью строения подъязычной кости является форма в виде подковы с большими рогами, которые несколько расходятся. Среди исследованных костей наиболее распространенной была трапециевидная форма, (47,6%), реже встречались кости параболоидной (37,8%) и гиперболоидной формы (14,6%). Преобладали кости с шестиугольным телом (41,5%), реже встречались с прямоугольным (20,7%), овоидным (15,9%) асимметричным (13,4%), трапециевидным (8,5%) телом. Подъязычная кость относится к костям скелета человека с относительно большой степенью асимметрии. Среди исследованных костей 90,2% имели асимметричное строение, проявлявшаяся в одном или нескольких, или всех одновременно визуальных признаках. Наиболее распространенными была асимметрия длины больших рогов (45,1%), их формы (32,9%), изгибов в сагиттальной плоскости (20,7%), ширины и формы тела (13,4%). В ходе исследования были также определены основные остеометрические размеры исследуемых подъязычных костей, которые соотносятся с литературными данными о размерах этой кости скелета человека.

Ключевые слова: подъязычная кость, вариантная анатомия человека, салтовская культура, палеоантропология.

UDC 611.714/.716

Variant Anatomy of the Human Hyoid Bone on the Anthropological Materials from the Saltovo-Mayaki Culture Grave Field near Nova (Chervona) Gusarovka Village

Polstyanoi A. A.

Abstract. In modern paleoanthropological studies of human remains, variant anatomy characteristics play a significant role as an additional source of information.

The purpose of the work was to study the variant anatomy of hyoid bones of the human on the anthropological materials from the grave field of Saltovo-Mayaki culture (archaeological early medieval culture of the Pontic steppe regions of Ukraine and Russia).

Material and methods. The research was carried out on 82 hyoid bones which are currently stored in the osteological collection of the Department of Human Anatomy of the Karazin Kharkiv National University.

Results and discussion. A classic model of the structure of hyoid bone is the shape of a horseshoe with large horns that differ slightly. However, this option is only one form of structure. There are three main types of hyoid bone structure: trapezoidal, paraboloid, hyperboloid. Among the studied bones, the most common was the trapezoidal shape (47.6%); the paraboloid shape (37.8%) and the hyperboloid shape (14.6%) were less common. Among the bones that were examined, bones with hexagonal body (41.5%) prevailed, bones with rectangular (20.7%), bony (15.9%) asymmetric (13.4%), trapezoidal (8.5%) body were less frequently met. Large

horns of the bones were more often flattened along their entire length (61%) or had triangular (24.4%) or rounded (14.6%) sections in the distal third.

Large horns were more often bent in the sagittal plane upwards (57.3%), and in the distal third were usually characterized by a more sagittal arrangement. 90.2% of the bones had an asymmetric structure. Asymmetry was manifested in one or more, and in 9.7% there were all visual features (complete asymmetry). The most common were asymmetries of the length of the horns (45.1%), their shape (32.9%), bends in the sagittal plane (20.7%), width and body shape (13.4%). Asymmetries of the body, position, and bends of the large horns in the middle of the small were unilateral in nature.

We also identified osteometric bone sizes during the study. The initial number of features (31) from the standard method of Miller et al. 1998 was minimized to 6 in this paper because the differences between the same signs of the right and left large horns according to previous studies by other authors are not statistically significant.

Conclusion. In paleoanthropological studies in the study of anthropological materials not the last role is given to the variant features of skeletal bones. Thus, the study let us identify and study the features of variant anatomy and individual features of the structure of the hyoid bone on anthropological material from the grave field of Saltovo-Mayaki culture near the Nova Husarivka village.

Keywords: hyoid bone**,** human variant anatomy, Saltovo-Mayaki culture, paleoanthropology.

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 27.07.2019 р.
Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs05.01.072
УДК 616.681–006.6–091.8:576.36

Потапов С. М., Галата Д. І., Плітень О. М.

ІМУНОГІСТОХІМІЧНА ОЦІНКА ПРОЛІФЕРАТИВНО–АПОПТОТИЧНИХ ПРОЦЕСІВ В ЕМБРІОНАЛЬНОМУ РАКУ ЯЄЧКА

Харківський національний медичний університет, Україна

pathomorphologist@gmail.com

Зростання захворюваності на герміногенні пухлини яєчка в поєднанні з переважно молодим віком пацієнтів надає даній проблемі медичну і соціальну значимість.

Мета дослідження – встановити особливості проліферативно–апоптотичних процесів в ембріональному раку яєчка.

Дослідження виконано на матеріалі 13 оперативно видалених яєчок, уражених ембріональним раком. Пухлини були розподілені за ступенем пухлинної прогресії згідно pTNM класифікації. Для оцінки проліферативно–апоптотичних процесів досліджували відносну площу (S) та інтенсивність (L) експресії Ki–67, Bax, bcl–2 і p53, а також розраховували індекс проліферації.

Визначено зростання середніх значень S, L експресії Ki–67 та індекс проліферації, а також встановлений дуже високий і високий позитивний кореляційні зв'язки між ІП та S і L експресії Ki–67 (r= +0,94; r= +0,83; p<0,05 відповідно) при переході від початкових до пізніх стадій пухлинної прогресії. S експресії Bax також зростала по мірі збільшення стадії пухлинної прогресії ембріонального раку, а L експресії залишалась слабкою незалежно від стадії. Встановлено високий позитивний кореляційний зв'язок між S експресії Bax та S експресії Ki–67 з індексом проліферації (r= +0,84; r= +0,82; p<0,05 відповідно) по мірі зростання стадії пухлинної прогресії. У пацієнтів з віддаленими метастазами і метастазами в лімфатичних вузлах S експресії Bax була більшою за таку у хворих без метастазів. Активність bcl–2 в ембріональному раку була незначною і визначалась переважно в клітинах імунного інфільтрату. Виявлено дуже високий і високий негативний кореляційний зв'язок між S експресії bcl–2 та S експресії Ki–67 з індексом проліферації (r= –0,92; r= –0,88; p<0,05 відповідно) по мірі зростання стадії пухлинної прогресії. Кореляційний аналіз виявив високий позитивний зв'язок між S експресії p53 і S експресії Bax і Ki–67 (r= +0,82; r= +0,71; p<0,05 відповідно) по мірі зростання стадії пухлинної прогресії та помірний позитивний зв'язок між S експресії p53 та індексом проліферації (r= +0,69; p<0,05). У пацієнтів з лімфогенними метастазами S експресії p–53 була більшою за таку у хворих без метастазів.

Використання маркерів Ki–67, Bax, bcl–2 і p53 в діагностиці пухлин яєчок є доцільним, так як вони відображають злоякісний потенціал пухлини, та можуть бути використані, як прогностичні маркери.

Ключові слова: ембріональний рак, проліферація, апоптоз, імуногістохімія.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дослідження проведено в рамках науково–дослідної роботи «Вивчення значення молекулярно–біологічних маркерів для прогнозу, лікування і виживання хворих з основними локалізаціями раку», № державної реєстрації 0114U003394.

Вступ. В останні десятиліття загальна захворюваність герміногенними пухлинами яєчка (ГПЯ) збільшилася у всьому світі [1, 2], а в регіонах, де вона традиційно була низькою, темпи її зростання наближаються до показників регіонів з високою захворюваністю [3]. В Україні захворюваність на ГПЯ у 2017 році становила 2,6, а у чоловіків віком від 25 до 44 років – 4,6 випадків на 100 тис. чоловічого населення, а в структурі онкологічної захворюваності чоловіків віком від 18 до 29 років дана нозологія знаходиться на 2–му місці за частотою [4], що надає даній проблемі як медичну, так і соціальну значимість. У зв'язку з вищесказаним, є необхідність у вивченні індивідуальних властивостей даних пухлин та їх біологічної агресивності.

Мета дослідження – встановити особливості апоптотично–проліферативних процесів в ембріональному раку (ЕР) яєчка.

Матеріал та методи дослідження. Роботу виконано на матеріалі 13 видалених в ході орхіфунікулектомії яєчок, уражених ЕР (в тому числі 7 спостережень, де ЕР був складовою змішаної ГПЯ), а також історій хвороби на базі Харківського обласного клінічного центру урології і нефрології ім. В.І. Шаповала. 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.

Всі спостереження були розподілені згідно патологічної pTNM класифікації ВООЗ [5], що є вкрай важливим, оскільки точне стадіювання у відповідності до сучасних уявлень є фундаментальними [6].

Для найбільш наочного порівняння імуногістохімічних (ІГХ) характеристик спостереження ЕР були розділені за ступенем пухлинної прогресії.

Так, керуючись pTNM класифікацією, були сформовані наступні групи:

1. Група «1», при якій пухлина була обмежена яєчком і його придатком, без інвазії в кровоносні або лімфатичні судини; при цьому пухлина могла вростати в білкову, але не у вагінальну оболонку, а метастази у реґіонарні лімфатичні вузли і віддалені метастази були відсутні; сироваткові пухлинні маркери мали різні значення. Пухлини даної групи відповідали стадіям $T_1N_0S_{0–2}$.
2. Група «2», при якій пухлина була обмежена яєчком і його придатком з інвазією в кровоносні або лімфатичні судини, або пухлина проникала через білкову оболонку з ураженням вагінальної оболонки; при цьому були наявні метастази різного ступеня у реґіонарні лімфатичні вузли, проте віддалені метастази були відсутні; сироваткові пухлинні маркери мали різні значення. Пухлини даної групи відповідали стадіям $T_2N_{1–3}S_{0–2}$.
3. Група «4» характеризувалась наявністю у пацієнта віддалених метастазів. При цьому метастази у реґіонарні лімфатичні вузли могли бути відсутні; сироваткові пухлинні маркери мали різні значення. Пухлини даної групи відповідали стадіям $T_{2–3}N_{0–3}S_{0–2}$.

Матеріал для ІГХ дослідження фіксували в 10 % нейтральному формаліні протягом 24 год, заливали в парафін, готували зрізи товщиною $4×10^{–6}$ м, які наносили на високоадгезивні скельця «SUPER FROST PLUS» фірми «DAKO» (Данія) і висушували при температурі 37°С протягом 18 годин. Демаскування було виконано методом кип'ятіння зрізів у цитратному буфері (pH 6,0). Для візуалізації первинних антитіл була застосована система детекції Ultra Vision Quanto Detection Systems HRP Polymer («Thermo Fisher Scientific Inc.», США). В якості хромогена використовували DAB (діамінобензидин). Зрізи дозабарвлювали гематоксиліном Майєра і заключали в канадський бальзам. Для кожного маркера з метою виключення хибнопозитивних або помилкових результатів були застосовані контрольні дослідження, в яких використовували зрізи з тканин, що рекомендовані виробником антитіл для позитивного контролю. Крім того, кожне дослідження мало негативний контроль без додавання первинних антитіл.

Для оцінки проліферативно–апоптотичних процесів досліджували експресію Ki–67, Bax, Bcl–2 і p53 з використанням моноклональних антитіл Mo a–Hu Ki–67 Monoclonal Antibody, Clone MIB–1 («DAKO», Данія), Mo a–Hu Bcl–2 Monoclonal Antibody, Clone 100/D5 («Thermo Fisher Scientific Inc.», США), Mo a–Hu p53 Monoclonal Antibody Clone DO–7 («DAKO», Данія) та поліклональних антитіл Rb a–Hu Bax Polyclonal Antibody («Thermo Fisher Scientific Inc.», США).

Для реалізації якісного та об'єктивного аналізу цифрових зображень була розроблена методика, яка дозволила з максимальною ефективністю проводити обробку зображень і отримувати більш точні та інформативні кількісні дані і, тим самим, поліпшити якість інтерпретації отриманих результатів (Патент України на винахід № 119922) [7].

ІГХ забарвлені гістологічні зрізи реєстрували за допомогою мікроскопу Olympus BX–41TF (Японія) і цифрової фотокамери Olympus C3040–ADU (Японія). Отримані фотографії обробляли у програмному пакеті Matlab. Для морфометричного вимірювання відносної площі (S), яку займають імунопозитивні структури, у виділеній області автоматично обчислювалось співвідношення кількості пікселів цифрового зображення області імунопозитивної реакції до загальної кількості пікселів в зображенні, визначене у %. За значеннями яскравості колірних RGB каналів у кожному пікселі вихідного зображення розраховували допоміжні колірні координати CIE XYZ, а потім – колірні координати CIE Lab. Таким чином, вихідному цифровому зображенню відповідав тримірний масив колірних координат CIE Lab, однією з яких є світлість (L), значення котрої можуть коливатись у межах від 0 до 100. При цьому L=0–40 відповідає сильному рівню інтенсивності експресії маркера, L=40–50 – середньому, L=50–100 – слабкому.

S та L експресії маркерів вивчались у 30 випадково обраних полях зору мікроскопа Olympus BX–41TF при збільшенні ×200 ($3,12×10^{–7}$ м^2) в кожному спостереженні.

Проліферативна активність в ЕР була досліджена шляхом підрахунку відсотку імунопозитивно забарвлених клітин (з використанням моноклональних антитіл Mo a–Hu Ki–67, Clone MIB–1, «DAKO», Данія) в стандартизованому полі зору мікроскопа Olympus BX–41TF (Японія) на збільшенні ×400 ($7,5×10^{–8}$ м^2) з визначенням індексу проліферації (ІП). У кожному спостереженні аналізували по 20 полів зору з використанням наступної формули:

Для порівняння центральних тенденцій в групах використовувався непараметричний критерій Манна–Уїтні [8, 9], тому що обсяг вибірки в групах був малим. Проте, описові статистики представлені традиційно як середнє ± похибка середнього (M±m), тому що для вибірки з 3–4 зразків важко визначити медіану і квартілі. Всі статистичні гіпотези, в тому числі про значимість відмінностей центральних тенденцій в групах, перевірялися при довірчій ймовірності 95% ($p<0,05$). Для оцінки зв'язків між показниками використовувався непараметричний коефіцієнт кореляції Спірмена [8].

Результати дослідження та їх обговорення. Всі числові показники проліферативно–апоптотичних процесів в ЕР представлені в **таблиці 1**.

Таблиця 1 – Показники проліферативно–апоптотичних процесів в ЕР

Показники	Група «1» (n_1=5)	Група «2» (n_2=4)	Група «4» (n_4=4)	p
Ki–67, S, %	1,06± ±0,048	1,66± ±0,07	2,03± ±0,2	p_{12}=0,028 p_{14}=0,021 p_{24}>0,05
Ki–67, L, од.	43,71± ±0,58	43,04± ±0,04	38,69± ±1,48	p_{12}>0,05 p_{14}=0,021 p_{24}=0,021
ІП, %	17,12± ±0,72	23,98± ±1,43	30,0± ±1,77	p_{12}=0,021 p_{14}=0,021 p_{24}>0,05
Bax, S, %	–	0,36± ±0,03	0,66± ±0,04	p_{24}=0,021
Bax, L, од.	–	54,99± ±0,14	53,7± ±0,46	p_{24}=0,021
Bcl–2, S, %	0,54± ±0,01	–	–	–
Bcl–2, L, од.	42,54± ±0,85	–	–	–
p–53, S, %	–	–	0,3± ±0,05	–
p–53, L, од.	–	–	35,12± ±0,53	–

Одним з найбільш специфічних маркерів проліферації є антиген Ki–67, який визначається в ядрах клітин під час пізньої G_1–фази, S, G_2 і M, але не в G_0–фазі клітинного циклу [10, 11].

Також доведено, що ІП при різних локалізаціях пухлини служить незалежним прогностичним показником виникнення рецидиву, загальної та безрецидивної виживаності, а також передбачуваним чинником для визначення чутливості до хіміо– і променевої терапії [12].

В ЕР S експресії Ki–67 була незначною і характеризувалась розбіжностями, які залежали від стадії пухлинної прогресії. Так, в групі «1» S експресії Ki–67 та ІП були найменшими серед досліджених груп. Експресія маркера визначалась як в ядрах пухлинних клітин, так і в клітинах імунного інфільтрату (**рис. 1, А**). В групі «2», у порівнянні з групою «1», відмічалось помірне достовірне зростання середньої S експресії Ki–67 та ІП без відмінностей в L, яка знаходилась на помірному рівні, та локалізації даного маркера (пухлинні клітини та імунний інфільтрат) (**рис. 1, Б**). В групі «4» S експресії Ki–67 та ІП також були достовірно більшими за такі в групі «1» і не відрізнялись від аналогічних показників групи «2». А L експресії Ki–67 в даній групі була сильною і достовірно більшою ніж в групах «1» і «2». Ki–67–позитивні клітини виявлялись або відносно рівномірно по всій площі пухлинної тканини, або нерівномірно в різних ділянках, з посиленням в осередках більш вираженої атипії та інвазії (**рис. 1, В, Г**).

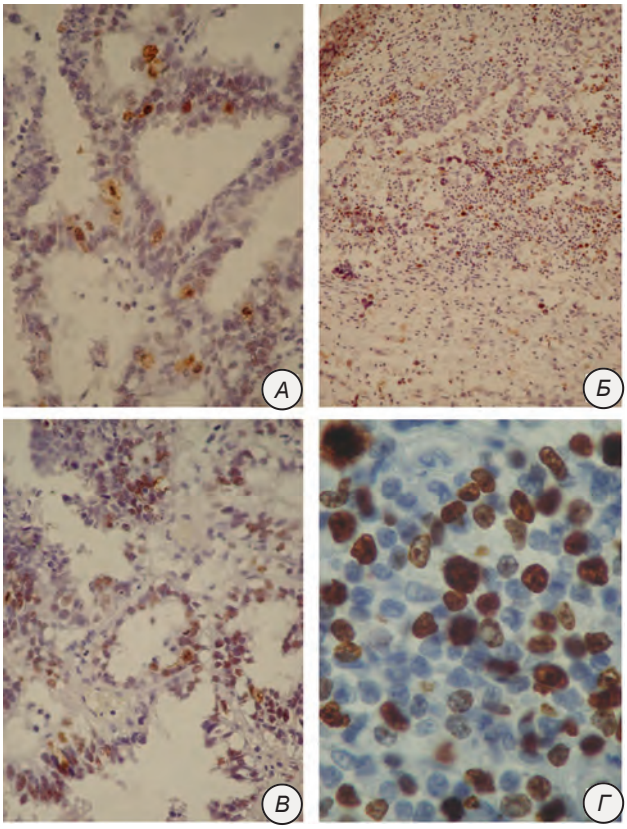


Рис. 1. А. Помірна інтрануклеарна реакція з Ki–67 в ЕР групи «1» (×400). **Б.** Помірна інтрануклеарна реакція з Ki–67 в пухлинних клітинах та імунному інфільтраті в ЕР групи «2» (×200). **В.** Інтенсивна інтрануклеарна реакція з Ki–67 в ЕР групи «4» (×400). **Г.** Інтенсивна інтрануклеарна реакція з Ki–67 в осередку інвазії в ЕР групи «4» (×1000). ІГХ метод, додаткове забарвлення гематоксиліном Майєра

Було встановлено, що по мірі зростання стадії пухлинної прогресії між ІП та S і L експресії Ki–67 спостерігався дуже високий і високий позитивний кореляційні зв'язки ($r= +0,94$; $r= +0,83$; $p<0,05$

відповідно), що підтверджує ефективність використання вказаної методики підрахунку S і L експресії Ki–67 при визначенні проліферативної активності.

Також звертав на себе увагу той факт, що у пацієнтів з віддаленими метастазами ІП та S і L експресії Ki–67 були достовірно вищими за аналогічні показники у пацієнтів без них. Аналогічна картина спостерігалась при наявності метастазів в лімфатичних вузлах (за виключенням L експресії Ki–67) (**табл. 2**). Це свідчить про значущість вказаних показників, як критеріїв злоякісності.

Таблиця 2 – Зв'язок показників ІГХ маркерів в ЕР з наявністю метастазів

U критерій Манна–Уїтні								
	p	Віддалені метастази			p	Метастази в лімфатичних вузлах	
		«+»	«–»			«+»	«–»
Ki–67, S, %	0,02	9	4	Ki–67, S, %	0,03	5	7
Ki–67, L, од.	0,03	9	4	Ki–67, L, од.	>0,05	9	4
ІП, %	0,02	8	4	ІП, %	0,03	5	7
Bax, S, %	0,01	9	4	Bax, S, %	0,01	6	7
Bax, L, од.	>0,05	9	4	Bax, L, од.	>0,05	6	7
Bcl–2, S, %	>0,05	9	4	Bcl–2, S, %	0,01	4	7
Bcl–2, L, од.	>0,05	9	4	Bcl–2, L, од.	>0,05	4	7
p–53, S, %	>0,05	9	4	p–53, S, %	0,03	6	7
p–53, L, од.	>0,05	9	4	p–53, L, од.	>0,05	6	7

Зростання S експресії маркера апоптоза Bax в ЕР також залежала від ступеня пухлинної прогресії. Так, в групі «1» в двох з п'яти випадків експресія даного маркеру була відсутня, а, відповідно, в інших трьох спостереженнях відмічалась лише в цитоплазмі поодиноких пухлинних клітин. В групі «2» визначалась осередкова цитоплазматична реакція з Bax, при цьому, середня S експресії даного маркера була вкрай незначною, а його L – слабкою. В групі «4» середня S маркера апоптоза Bax, як і його L, були достовірно вищими за такі в групі «2». При цьому показники L експресії в усіх досліджених випадках групи «2» і «4» відповідали слабкому рівню.

При кореляційному аналізі було виявлено високий позитивний зв'язок між S експресії Bax та S експресії Ki–67 з ІП (r= +0,84; r= +0,82; p<0,05 відповідно) по мірі зростання стадії пухлинної прогресії.

Також було виявлено, що у пацієнтів з віддаленими метастазами і метастазами в лімфатичних вузлах S експресії Bax була більшою за таку у хворих без метастазів (**табл. 2**).

Таким чином, апоптотичні процеси, як і проліферативна активність, зростали при переході від початкових до більш пізніх стадій пухлинної прогресії, але вони були вкрай незначними і проліферація превалювала над апоптозом. Між тим, в цілому, зростання проліферативно–апоптотичних процесів в ЕР були більш типовими при розвитку метастатичної хвороби.

Аналіз літератури свідчить, що в більшості ракових клітин проапоптотичний білок Bax є функціональним, але його активність значною мірою нейтралізується антиапоптотичними білками bcl–2, які часто надмірно експресують. Таким чином, активація Bax в пухлинних клітинах може бути ефективною терапевтичною стратегією [13]. Але в нашому досліджені, як зазначено вище, експресія Bax була незначною, що теоретично доводить неефективність даного шляху лікування. Bcl–2 – антиапоптотичний білок мітохондріального шляху активації апоптоза, який локалізується в цитоплазмі і виступає як інгібітор росту пухлини [14].

У нашому дослідженні S експресії bcl–2 в групі «1» була незначною, а показник L знаходився на помірному рівні. При цьому, експресія даного маркера визначалась переважно в клітинах імунного інфільтрату, а в пухлинних клітинах зустрічалась зрідка. В групах «2» і «4» в половині спостережень реакція з bcl–2 була негативною, а в другій половині випадків – позитивною, але виявлялась лише в цитоплазмі поодиноких пухлинних клітин (подекуди з ядерною локалізацією даного маркера), а також значною мірою і в імунному інфільтраті (**рис. 2, А**).

При кореляційному аналізі було виявлено дуже високий і високий негативний зв'язок між S експресії bcl–2 та S експресії Ki–67 з ІП (r= –0,92; r= –0,88; p<0,05 відповідно) по мірі зростання стадії пухлинної прогресії.

Також було виявлено, що у пацієнтів з лімфогенними метастазами S експресії bcl–2 була меншою за таку у хворих без метастазів, але, як вже було зазначено, оцінка даних параметрів стосувалась клітин імунного інфільтрату (**табл. 2**). Вищезазначене говорить про наявність інгібування апоптозу лише в початкових стадіях пухлинної прогресії, але це стосується клітин імунного інфільтрату.

Виходячи з отриманих даних стосовно експресії bcl–2, можна заключити, що даний маркер не є прогностично значущим в ЕР яєчка. Даний висновок співпадає з даними багатьох досліджень, в яких доведено, що bcl–2 в різних видах раку лише з обмеженим успіхом використовувався як незалежний прогностичний маркер [15–17].

Вважається, що мутації p53 можуть не тільки ініціювати канцерогенез, але й виникати в процесі

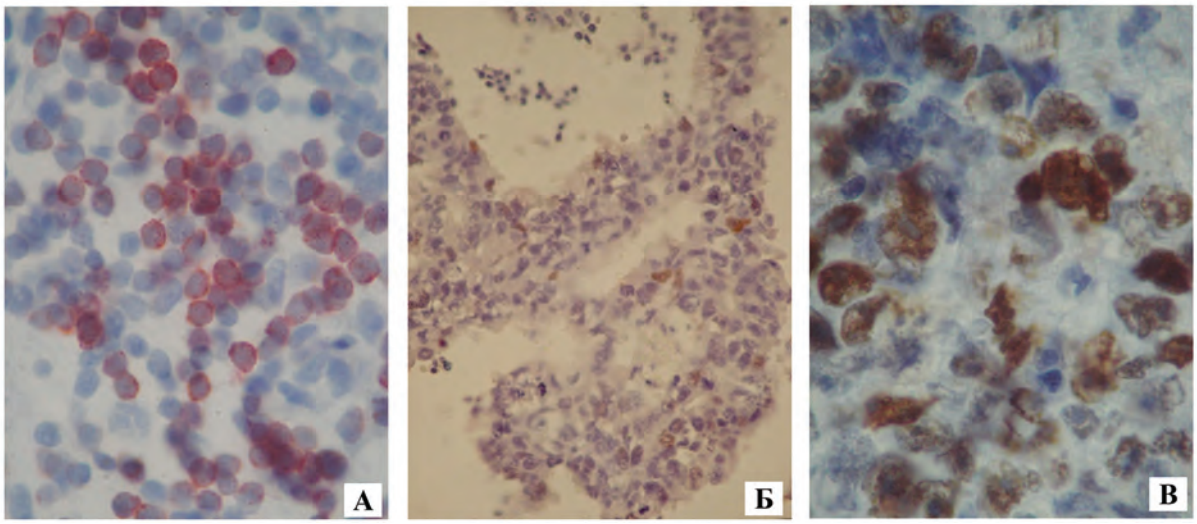


Рис. 2. А. Інтенсивна реакція з bcl–2 в імунному інфільтраті в ЕР групи «4» (×400). **Б.** Помірна інтрануклеарна реакція з p53–онкопротеїном в поодиноких клітинах ЕР групи «4» (×400). **В.** Інтенсивна інтрануклеарна реакція з p53–онкопротеїном в пухлинних клітинах ЕР групи «4» (×1000). ІГХ метод, додаткове забарвлення гематоксиліном Майєра

росту неоплазії, що обумовлює її агресивні властивості. Мутантний p53 визначається в злоякісних новоутвореннях різних локалізацій [18, 19]. В той же час нам зустрілося лише одне повідомлення, що p53 в ГПЯ буває мутований рідко [20].

У нашій роботі експресія маркера p53 в групі «1» була виявлена в ядрах поодиноких пухлинних клітин в одному з п'яти спостережень, в інших чотирьох – реакція була негативною. А в групі «2» маркер p53 був знайдений в ядрах поодиноких пухлинних клітин в трьох з чотирьох спостережень. В групі «4» лише в одному з чотирьох спостережень позитивна реакція відмічалась в поодиноких пухлинних клітинах (**рис. 2, Б**), а в трьох, відповідно, позитивна реакція була більш виразною і могла бути підрахована; при цьому L експресії маркера була високою (**рис. 2, В**).

При кореляційному аналізі було виявлено високий позитивний зв'язок між S експресії p53 і S експресії Bax і Ki–67 ($r = +0,82$; $r = +0,71$; $p<0,05$ відповідно) по мірі зростання стадії пухлинної прогресії. Також виявлявся помірний позитивний зв'язок між S експресії p53 та ІП ($r = +0,69$; $p<0,05$). У пацієнтів з лімфогенними метастазами S експресії p–53 була більшою за таку у хворих без метастазів (**табл. 2**).

Висновки

1. ЕР яєчка характеризується превалюванням процесів проліферації над апоптозом в усіх досліджених групах, що поряд з блокуванням антиапоптотичних процесів і збільшенням експресії p53 по мірі зростання стадії пухлинної прогресії говорить про значну агресивність ЕР яєчка.
2. У пацієнтів з віддаленими метастазами індекс проліферації, відносна площа та інтенсивність експресії Ki–67, а також відносна площа експресії Bax були вищими за аналогічні показники у хворих без віддалених метастазів.
3. Індекс проліферації, відносна площа експресії Ki–67, Bax, p–53, а також індекс проліферації були вищими за аналогічні показники у пацієнтів з лімфогенними метастазами, а ніж без них.
4. Виходячи з отриманих даних стосовно експресії bcl–2, можна заключити, що даний маркер не є прогностично значущим в ЕР яєчка.

Перспективи подальших досліджень у цьому напрямку. Планується дослідження проліферативно–апоптотичних процесів в інших гістотипах ГПЯ.

References

1. Burova EA, Bulanov AA, Tryakin AA, Fedyanin MYu, Tyulyandin SA, Matveev VB. Lechenie seminomy yaichka I stadii [Treatment for stage I testicular seminoma]. *Cancer Urology*. 2010; 3: 7–11 [Ukrainian]
2. Eble JN, Sauter G, Epstein JI, Sesterhenn IA, editors. World Health Organization Classification of Tumours. *Pathology and Genetics of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs*. Lyon: IARC Press; 2004. 359 p.
3. Trabert B, Chen J, Devesa SS, Bray F, McGlynn KA. International patterns and trends in testicular cancer incidence, overall and by histologic subtype, 1973–2007. *Andrology*. 2015 Jan; 3(1): 4–12. PMID: 25331326; PMCID: PMC4410839. doi: 10.1111/andr.293
4. Fedorenko ZP, Michailovich YY, Goulak LO, Gorokh YeL, Ryzhov AYu, et al. Bulletin of national cancer registry of Ukraine 2017–2018. Kyiv. 2019; 20. [Internet]. Available from: http://www.ncru.inf.ua/publications/BULL_20/index_e.htm

5. Moch H, Humphrey PA, Ulbright ThM, Reuter VE, Eds. *WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs.* Lyons: IARC Press; 2016. 356 p.
6. Lobo J, Costa AL, Vilela–Salgueiro B, Rodrigues Â, Guimarães R, Cantante M, et al. Testicular germ cell tumors: revisiting a series in light of the new WHO classification and AJCC staging systems, focusing on challenges for pathologists. *Hum Pathol*. 2018 Dec; 82:113–124. PMID: 30041024. doi: 10.1016/j.humpath.2018.07.016
7. *Patent 119922 Ukraine*. Sposib kilkisnoi otsinky rivnia svitlosti ta vidnosnoi ploshchi ekspresii markeriv pry imunohistokhimichnomu doslidzhenni tkanyn / Potapov SM, Markovskiy VD, KulIshova NE (UA); zayavnik i vlasnik patentu Kharkivskyi natsionalnyi medychnyi universytet (UA); zayavl 2019 Serp 27. [Ukrainian]
8. Kobzar AI. Prikladnaya matematicheskaya statistika. Dlya inzhenerov i nauchnyih rabotnikov. [Internet]. FIZMATLIT, 2012. 816 p. Available from: http://www.studentlibrary.ru/book/ISBN9785922113755.html [Russian]
9. Runyon RP. *Nonparametric Statistics: A Contemporary Approach (Addison–Wesley series in statistics).* Addison–Wesley Publishing Co; 1977. 218 p.
10. Shatseva TA, Muhina MS. Antigen Ki–67 v otsenke opuholevoy proliferatsii. Ego struktura i funktsii [Ki–67 antigen in the evaluation of tumor proliferation. Its structure and functions]. *Voprosy onkologii*. 2004; 2(50): 157–63. [Russian]
11. Yurin AG, Kovalskiy GB. Issledovanie proliferativnoy aktivnosti po ekspressii antigena Ki–67 v odinochnyih i mnozhestvennyih sinhronnyih epitelialnyih opuholyah tolstoy kishki [Proliferative activity by expression of antigen Ki–67 in solitary and multiple synchroneous epithelial tumors of the colon]. *Arhiv patologii*. 2005; 5 (67): 38–41. [Russian]
12. Pozharisskiy KM, Leenman EE. Znachenie immunogistohimicheskih metodik dlya opredeleniya haraktera lecheniya i prognoza opuholevyih zabolevaniy [Role of immunohistochemical techniques in planning treatment and prognosis of tumors]. *Arhiv patologii*. 2000; 5 (62): 3–11. [Russian]
13. Walensky LD, Gavathiotis E. BAX unleashed: the biochemical transformation of an inactive cytosolic monomer into a toxic mitochondrial pore. *Trends Biochem Sci*. 2011 Dec; 36(12): 642–52. PMID: 21978892; PMCID: PMC3454508. doi: 10.1016/j.tibs.2011.08.009
14. Fauvet R, Dufournet C, Poncelet C, Uzan C, Hugol D, Daraï E. Expression of pro–apoptotic (p53, p21, bax, bak and fas) and anti–apoptotic (bcl–2 and bcl–x) proteins in serous versus mucinous borderline ovarian tumours. *J Surg Oncol.* 2005 Dec 15; 92(4): 337–43. PMID: 16299808
15. Bose P, Klimowicz AC, Kornaga E, Petrillo SK, Matthews TW, Chandarana S, et al. Bax expression measured by AQUAnalysis is an independent prognostic marker in oral squamous cell carcinoma. *BMC Cancer.* 2012 Aug 1; 12: 332. PMID: 22852863; PMCID: PMC3487960. doi: 10.1186/1471–2407–12–332
16. Dawson SJ, Makretsov N, Blows FM, Driver KE, Provenzano E, Le Quesne J, et al. BCL2 in breast cancer: a favourable prognostic marker across molecular subtypes and independent of adjuvant therapy received. *Br J Cancer*. 2010 Aug 24; 103(5): 668–75. PMID: 20664598. PMCID: PMC2938244. doi: 10.1038/sj.bjc.6605736
17. Grange F, Petrella T, Beylot–Barry M, Joly P, D'Incan M, Delaunay M, et al. Bcl–2 protein expression is the strongest independent prognostic factor of survival in primary cutaneous large B–cell lymphomas. *Blood.* 2004 May 15; 103(10): 3662–8. PMID: 14726400
18. Pieretti M, Hopenhayn–Rich C, Khattar NH, Cao Y, Huang B, Tucker TC. Heterogeneity of ovarian cancer: relationships among histological group, stage of disease, tumor markers, patient characteristics, and survival. *Cancer Invest*. 2002; 20(1): 11–23. PMID: 11852993
19. Zolota V, Tsamandas AC, Melachrinou M, Batistatou A, Scopa C. Expression of CD44 protein in renal cell carcinomas: association with p53 expression. *Urol Oncol*. 2002 Jan–Feb; 7(1): 13–7. PMID: 12474536
20. Jones RH, Vasey PA. New directions in testicular cancer; molecular determinants of oncogenesis and treatment success. *Eur J Cancer*. 2003 Jan; 39(2): 147–56. PMID: 12509945

УДК 616.681–006.6–091.8:576.36

ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПРОЛИФЕРАТИВНО–АПОПТОТИЧЕСКИХ ПРОЦЕССОВ В ЭМБРИОНАЛЬНОМ РАКЕ ЯИЧКА

Потапов С. Н., Галата Д. И., Плитень О. Н.

Резюме. Рост заболеваемости герминогенными опухолями яичка в сочетании с преимущественно молодым возрастом пациентов придает данной проблеме медицинскую и социальную значимость.

Цель исследования – установить особенности пролиферативно–апоптотических процессов в эмбриональном раке яичка.

Исследование выполнено на материале 13 оперативно удаленных яичек, пораженных эмбриональным раком. Опухоли были распределены по степени опухолевой прогрессии согласно pTNM классификации. Для оценки пролиферативно–апоптотических процессов исследовали относительную площадь (S) и интенсивность (L) экспрессии Ki–67, Bax, bcl–2 и p53, а также рассчитывали индекс пролиферации.

Определены рост средних значений S, L экспрессии Ki–67 и индекса пролиферации, а также установлены очень высокая и высокая положительные корреляционные связи между индексом пролиферации и S и L экспрессии Ki–67 (r=+0,94; r=+0,83 p<0,05 соответственно) при переходе от начальных к поздним

стадиям опухолевой прогрессии. S экспрессии Bax также возрастала по мере увеличения стадии опухолевой прогрессии эмбрионального рака, а L экспрессии оставалась слабой независимо от стадии. Установлена высокая положительная корреляционная связь между S экспрессии Bax и S экспрессии Ki–67 с индексом пролиферации (r=+0,84; r=+0,82; p<0,05 соответственно) по мере роста стадии опухолевой прогрессии. У пациентов с отдаленными метастазами и метастазами в лимфатические узлы S экспрессии Bax была больше таковой у больных без метастазов. Активность bcl–2 в эмбриональном раке была незначительной и определялась преимущественно в клетках иммунного инфильтрата. Выявлены очень высокая и высокая отрицательная корреляционная связь между S экспрессии bcl–2 и S экспрессии Ki–67 с индексом пролиферации (r=–0,92; r=–0,88; p<0,05 соответственно) по мере роста стадии опухолевой прогрессии. Корреляционный анализ выявил высокую положительную связь между S экспрессии p53 и S экспрессии Bax и Ki–67 (r=+0,82; r=+0,71; p<0,05 соответственно) по мере роста стадии опухолевой прогрессии и умеренную положительную связь между S экспрессии p53 и индекса пролиферации (r=+0,69; p<0,05). У пациентов с лимфогенными метастазами S экспрессии p–53 была больше таковой у больных без метастазов. Таким образом, использование маркеров Ki–67, Bax, bcl–2 и p53 в диагностике опухолей яичек целесообразно, так как они отражают злокачественный потенциал опухоли, и могут быть использованы, как прогностические маркеры.

Ключевые слова: эмбриональный рак, пролиферация, апоптоз, иммуногистохимия.

UDC 616.681–006.6–091.8:576.36

Immunohistochemical Characteristics of Proliferative and Apoptotic Processes in Testicular Embryonal Carcinoma

Potapov S. M., Galata D. I., Pliten O. M.

Abstract. Rising of the incidence rate of testicular germ cell tumors in combination with the predominantly young age of patients gives this problem medical and social significance.

The purpose of the work was to establish proliferative and apoptotic processes in testicular embryonal carcinoma.

Material and methods. The study was performed on 13 surgically removed testicles affected by embryonal carcinoma. Tumors were grouped according to the degree of tumorous progression in accordance with the pTNM classification. For evaluation of proliferative and apoptotic processes the relative area (S) and intensity (L) of Ki–67, Bax, Bcl–2, and p53 expression were studied. The proliferation index was calculated as well.

Results and discussion. The study determined increasing of average S, L values of Ki–67 expression and proliferation index. We also revealed very high and high positive correlation between proliferation index and S with L of Ki–67 expression (r=+0.94; r=+0.83; p<0.05, respectively) during the transition from the initial to the late stages of tumorous progression. S of Bax expression was also increasing at the transition from early to late stages of tumorous progression, and L expression remained low regardless of stage. High positive correlation between S of Bax and S of Ki–67 expression and between S of Bax and proliferation index (r=+0.84; r=+0.82; p<0.05, respectively) was revealed during the transition from the initial to the late stages of tumorous progression. In patients with distant metastases and metastases to the lymph nodes S of Bax expression was bigger than that in patients without metastases. The activity of anti–apoptotic protein bcl–2 in the embryonal carcinoma was insignificant and determined predominantly in the cells of immune infiltrate. A very high and high negative correlation was found between S of bcl–2 expression and S of Ki–67 expression with proliferation index (r= –0.92; r=–0.88; p<0.05, respectively) during the transition from the initial to the late stages of tumorous progression. Correlation analysis revealed a high positive relationship between S of p53 expression and S of Bax and Ki–67 expression (r=+0.82; r=+0.71; p<0.05, respectively) during the tumorous progression and a moderate positive relationship between S of p53 expression and proliferation index (r=+0.69; p<0.05). In patients with lymphogenic metastases S of p–53 expression was bigger than that in patients without metastases (p<0.05).

Conclusion. Thus, the use of Ki–67, Bax, bcl–2, and p53 markers in the diagnosis of testicular tumors is advisable, since they reflect the malignant potential of the tumor, and can be used as prognostic markers.

Keywords: embryonal carcinoma, proliferation, apoptosis, immunohistochemistry.

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 28.07.2019 р.
Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs05.01.079
УДК 616.24–018–06:577.118:613.32(043.5)

Ртайл Р. А.

ГІСТОМОРФОМЕТРИЧНИЙ АНАЛІЗ РІЗНИХ ФАЗ РЕГЕНЕРАЦІЇ СКЕЛЕТНОЇ МУСКУЛАТУРИ ЩУРІВ ПІСЛЯ НАНЕСЕННЯ МЕХАНІЧНОЇ ТРАВМИ

Сумський державний університет, Україна

transmitter@ukr.net

Відомо, що процес відновлення скелетних м'язів відрізняється у кожному окремому організмі і залежить від ступеня пошкодження та природи ушкоджуючого фактору. Поряд із цим однією із проблем описання структурних особливостей відновного міогенезу є складність визначення чітких морфометричних параметрів, що можуть бути використані для статистичного порівняльного аналізу.

Метою дослідження стало вивчення гістоморфометричних особливостей різних фаз регенерації скелетних м'язів щурів після нанесення механічної травми.

У роботі було використано 50 лабораторних білих щурів–самців зрілого віку (7–9 місяців). Щури контрольної групи (10 тварин) не підлягали жодним маніпуляціям. Тваринам дослідної групи (40 щурів) було змодельовано механічну травму на триголовому м'язі литки. Дослідження структурних особливостей відновлення скелетних м'язів проводили на 3, 7, 14 та 28 добу після початку експерименту. Світлову мікроскопію проводили з використанням мікроскопу Olympus BH–2 (Японія).

На 28–у добу експерименту місце дефекту у тварин дослідної групи було заповнено сполучнотканинно–м'язовим регенератом. Морфометричний аналіз показав, що відносна площа усіх м'язових волокон ($P<0,001$), відносна площа сполучної тканини ($P<0,001$), площа ушкодження ($P<0,001$) та площа регенерації ($P<0,001$) значущо відрізнялась у різні терміни експерименту, як у перицентральній, так і у крайовій зонах регенерату.

Встановлено, що регенераторний процес скелетних м'язів щурів після їх механічного ушкодження завершується утворенням сполучнотканинно–м'язового регенерату. При цьому у різних зонах дефекту до завершення процесу відновлення зменшується площа сполучної тканини, зменшується площа ушкодження та зростає площа регенерації та загальна площа м'язових волокон.

Ключові слова: регенерація м'язів, механічна травма, морфометричний аналіз.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Представлена робота є складовою частиною науково–дослідної теми з держбюджетним фінансування «Молекулярно–генетичні та морфологічні особливості регенерації тканин нижньої кінцівки за умов хронічної гіперглікемії», № державної реєстрації 0117U003926.

Вступ. Скелетні м'язи являють собою свідомо контрольовану поперечно–посмуговану м'язову тканину, що забезпечує рівновагу тіла, переміщення його у просторі, теплопродукцію а також зовнішнє дихання. Виходячи із функцій та розташування скелетних м'язів, вони схильні до уражень, спричинених перерозтягненням, перенапруженням, міотоксичними агентами, ішемією, різними видами травм, дегенеративними процесами тощо. На сьогодні, найбільш поширеною причиною пошкодження м'язів вважається механічна травма [1]. Вона призводить до порушення цілісності базальної пластинки і плазматичної мембрани м'язового волокна (МВ), що викликає масивне затікання позаклітинних іонів кальцію [2] та у кінцевому рахунку призводить до деградації м'язових білків і некрозу [3]. Після цього відбувається фокальна дегенерація скелетного м'язу, що виявляє себе набуханням та утворенням гематоми [4]. Після початкової дегенерації розпочинається опосередкований м'язовими стовбуровими клітинами процес регенерації м'язів. У результаті останнього відбувається відновлення як структури ушкоджених МВ, так і їх функцій, зокрема здатності до скорочення та реалізації внутрішньоклітинного метаболізму.

Регенерація скелетних м'язів є складним явищем, що включає в себе багато регуляторних процесів, які вимагають близької співпраці між двома основними категоріями клітин: прогеніторами та оточуючими інтерстиційними клітинами. Шляхом безпосереднього контакту або через вивільнення активних молекул різні типи інтерстиційних клітин здатні підтримувати вміст стовбурових клітин у нормальній тканині або активізувати клітини–прогенітори під час м'язової регенерації [5].

На сьогодні існує низка підходів до класифікації стадійності процесу відновлення скелетних м'язів, більшість яких вказує на те, що регенерація посмугованих м'язів відбувається у п'ять взаємопов'язаних та залежних від часу фаз, а саме: дегенерація (некроз), запалення, регенерація, ремоделювання та дозрівання (функціональне відновлення) [6]. При цьому слід відзначити, що не дивлячись на те, що етапність відновлення м'язів аналогічна у різних видів тварин, кінетика і амплітуда кожної фази можуть відрізнятися в кожному окремому організмі і можуть залежати від ступеня пошкодження та природи ушкоджуючого фактору.

Поряд із цим однією із проблем описання структурних особливостей відновного міогенезу, з якою стикаються вчені, є складність визначення чітких морфометричних параметрів, що можуть бути використані для статистичного порівняльного аналізу.

Мета дослідження – вивчення гістоморфометричних особливостей різних фаз регенерації скелетних м'язів щурів після нанесення механічної травми.

Матеріал та методи дослідження. У роботі було використано 50 лабораторних білих щурів–самців зрілого віку (7–9 місяців). Щури знаходились в умовах, що відповідали загальноприйнятим рекомендаціям, вимогам та положеннням щодо догляду за лабораторними тваринами («Правила проведення робіт з використанням експериментальних тварин», додаток 4, затверджений наказом Міністерства охорони здоров'я № 755 від 12 серпня 1997 р., «Про заходи щодо подальшого удосконалення організаційних форм роботи з використанням експериментальних тварин»; «Загальні етичні принципи експериментів на тваринах», ухвалені Першим Національним конгресом з біоетики (Київ, 2001 р.); Гельсинська декларація Генеральної асамблеї Всесвітньої медичної асоціації (2000); положення «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментів та інших наукових цілей» (Страсбург, 1985). Під час експерименту норми етики і моралі порушені не були. Тварини знаходились у приміщенні віварію за умов сталої температури повітря (24–25 °С), вологості (60±5%) та за умов 12–годинного циклу зміни темряви та освітлення.

До складу першої групи (інтактний контроль) входило 10 щурів, які утримувались в умовах нормального харчового раціону та не підлягали жодним маніпуляціям.

До складу другої групи (експериментальна група) було віднесено 40 щурів. Механічну травму у цих тварин відтворювали на триголовому м'язі литки шляхом лінійного глибокого розрізу перпендикулярно ходу МВ з подальшим зіставленням та зшиванням країв рани. Перед операцією тваринам було внутрішньом'язово введено ксилазин (3 мг/кг) та кетамін (8 мг/кг).

Дослідження структурних особливостей відновлення скелетних м'язів у дослідних тварин проводили на 3, 7, 14 та 28 добу після моделювання механічної травми. Щурів із експерименту виводили по 10 істот у кожний термін шляхом передозування тіопенталового наркозу (4мг/100 г маси тіла).

З метою вивчення мікроскопічної будови відпрепаровані ділянки м'яза з візуальним дефектом фіксували у 10 % розчині нейтрального формаліну протягом двох діб. Зразки зневоднювали у спиртах зростаючої концентрації та проводили заливку в парафін. З одержаних препаратів робили поздовжні (по ходу МВ) та поперечні (поперек МВ у місці дефекту) зрізи на санному мікротомі МС–2 з товщиною зрізів 4–6 мкм. Далі гістологічні зрізи фіксували на знежирені предметні скельця та висушували. Фарбування проводили гематоксилін–еозином та пікросиріусом червоним. У кожній підгрупі забір зразків триголового м'яза на гістологічний аналіз проводили від усіх 10 щурів.

Світлову мікроскопію проводили з використанням мікроскопу Olympus BH–2 (Японія) (бінокуляр ×10, ×15, об'єктиви ×10, ×20, ×40). Фотографування гістологічних препаратів виконували цифровою камерою Baumer/optronic Typ: CX 05c. Мікроморфометричний аналіз здійснювали за допомогою мікросітки, мікролінійки та з використанням універсальної обчислювальної програми «Digimizer». Вивчення гістологічних препаратів проводили у зоні безпосереднього дефекту, у перицентральній ділянці (зона м'язу, що безпосередньо прилягає до місця дефекту) та у прикрайовій ділянці (зона м'язу, що прилягає до неураженої частини органу). Морфометричний аналіз включав визначення кількості МВ різного типу, площі їх поперечного перетину, площі сполучної тканини, площі ушкодження (ПУ) та площі регенерації (ПР). Усі МВ були розділені на три типи: нормальні м'язові волокна (НМВ), пошкоджені м'язові волокна (ПМВ) та регенеруючі м'язові волокна (РМВ).

Статистичне опрацювання проводили із використанням пакету програм SPSS–17. Безперервні дані представлені у вигляді середнього арифметичного (M) та середнього квадратичного відхилення (SD). Величини на нормальність розподілу перевіряли за допомогою критерію Колмогорова–Смірнова. Визначення достовірності відмінностей показників морфометричних параметрів між чотирма термінами експерименту проводили із використанням однофакторного дисперсійного аналізу для повторних вимірів. Останній був реалізований за

допомогою методу "узагальненої лінійної моделі" (GLM) з наступними апостеріорним тестом Бонферроні. Відмінність вважали достовірною, якщо значення P не перевищувало 0,05 (P < 0,05).

Результати дослідження. Проведений нами мікроскопічний аналіз триголового м'язу литки щурів інтактної групи показав, що він має класичну будову і складається з пучків посмугованих м'язових волокон (**рис. 1А**). Кожне м'язове волокно являє собою міосимпласт, що зовні оточений сарколемою та базальною мембраною. Ядра міосимпластів розміщені під клітинною мембраною вздовж пучків міофібрил, якими заповнена саркоплазма.

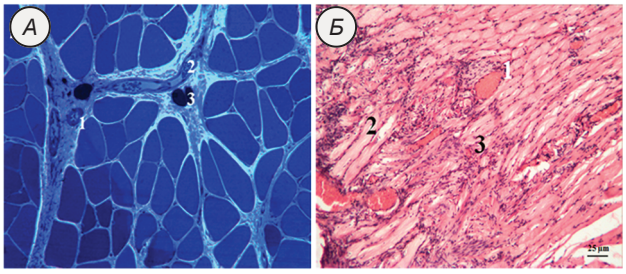


Рис. 1. Триголовий м'яз литки щурів інтактної групи **(А)** та ділянка дефекту триголового м'яза литки щура дослідної групи на 28–у добу після нанесення травми **(Б)**

А: артеріола (1), венула (2), нервове волокно (3). Напівтонкий зріз. Забарвлення метиленовим синім. Зб. х 200
Б: артеріола (1), м'язові волокна (2), капіляри (3). Забарвлення гематоксиліном і еозином. Зб. х 200

Структурний аналіз відновного міогенезу триголового м'яза литки у щурів дослідної групи на 3–у добу після нанесення механічної травми показав виражену інфільтрацію місця дефекту еритроцитами, нитками фібрину, фібробластами та клітинами лейкоцитарного ряду. Процес відновлення скелетного м'язу на цьому етапі також характеризувався посиленим утворенням судин.

На 7–у добу експерименту м'язові волокна, що знаходились у близькій до некрозу ділянці, були значно дезорганізованими. У цьому місці спостерігався перивазальний набряк та повнокрів'я судин. Центральне місце травматичного дефекту було заповнено значною кількістю фібробластів та пучків колагенових волокон.

На 14–у добу у місці м'язового регенерату щурів експериментальної групи відзначалась значна кількість міогенних клітин різної форми та розмірів, що розташовувались поміж елементів сполучної тканини. Спостерігалось активне проростання місця травматизації мікросудинами.

На 28–у добу експерименту місце дефекту у тварин дослідної групи було заповнено сполучнотканинно–м'язовим регенератом (**рис. 1Б**). Подальший розвиток міогенних клітин у класичні міосимпласти не відзначався.

Результати підрахунку кількості МВ у зоні відновного міогенезу щурів у різні терміни після нанесення механічної травми наведені у **таблиці 1.**

Математичний аналіз показав, що загальна кількість МВ у перицентральній зоні регенерату значущо відрізнялась у різні терміни дослідження (P<0,001) і стрімко зростала, починаючи із 14–ї доби. Схожі результати були отримані при дослідженні прикрайової зони (P<0,001), проте достовірне зростання загальної кількості МВ відзначалось лише наприкінці експерименту (P<0,001). Кількість НМВ у перицентральній і крайовій зонах також була різною у різні терміни досліду (P<0,001), поступово зростаючи при цьому на кожному етапі (P<0,001). Кількість ПМВ достовірно зменшувалась, як у перицентральній, так і у крайовій зонах (P<0,001), а кількість РМВ починала статистично значущо наростати з 7–ї доби дослідження, досягаючи свого максимуму на 28–у добу (P< 0,001).

У **таблиці 2** представлені результати виміру площі різних компонентів м'язового регенерату

Таблиця 1 – Кількість різних м'язових волокон у ділянці регенерату скелетних м'язів щурів після нанесення механічної травми

Доба	Загальна кількість м'язових волокон		Кількість нормальних м'язових волокон	
	Перицентральна зона	Крайова зона	Перицентральна зона	Крайова зона
3	273,40±20,8	482,80±29,5	63,0±4,8	347,6±21,1
7	281,60±32,9	498,10±31,7	56,4±6,6 *	343,7±21,8
14	481,00±31,7 *	499,70±32,1	72,2±4,8 *	339,6±21,7
28	674,20±51,1 *	608,80±33,8 *	114,6±8,5 *	401,8±22,4 *
	P < 0,001	P < 0,001	P < 0,001	P < 0,001
Доба	Кількість пошкоджених м'язових волокон		Кількість регенеруючих м'язових волокон	
	Перицентральна зона	Крайова зона	Перицентральна зона	Крайова зона
3	210,4±15,9	135,2±8,9	–	–
7	202,7±23,7	129,5±8,3	22,5±2,7	25,1±1,7
14	197,2±12,9	59,9±3,9 *	211,5±14,1 *	100,1±6,3 *
28	47,4±3,5 *	18,3±1,1 *	512,3±38,7 *	188,8±10,4 *
	P < 0,001	P < 0,001	P < 0,001	P < 0,001

Примітки: Результати представлені у вигляді M±SD. P – відображає достовірність відмінностей показників між усіма термінами експерименту (відповідно до методу узагальненої лінійної моделі); * – вказує на наявність достовірної відмінності показників між вказаним терміном експерименту та попереднім терміном (відповідно до апостеріорного тесту Бонферроні).

Таблиця 2 – Показники площі різних структурних компонентів ділянки регенерату скелетних м'язів щурів після нанесення механічної травми

Доба	Відносна площа м'язових волокон (%)		Відносна площа сполучної тканини (%)	
	Перицентральна зона	Крайова зона	Перицентральна зона	Крайова зона
3	35,21±3,1	63,73±4,5	63,78±3,1	36,26±4,5
7	33,67±4,9	61,98±5,1	66,32±4,9	38,01±4,1
14	43,18±5,2 *	54,61±4,1 *	56,82±5,2 *	45,38±4,1 *
28	57,3±6,3 *	64,02±5,7 *	42,73±6,3 *	35,97±5,7 *
	P < 0,001	P < 0,001	P < 0,001	P < 0,001
Доба	Площа ушкодження (%)		Площа регенерації (%)	
	Перицентральна зона	Крайова зона	Перицентральна зона	Крайова зона
3	77,22±2,2	28,83±3,1	–	–
7	77,61±2,8	30,14±4,1	0,91±0,61	0,55±0,3
14	66,66±7,5 *	17,48±4,8 *	12,60±5,9 *	5,74±1,1 *
28	20,86±11,7 *	5,69±2,6 *	55,76±11,4 *	20,02±3,1 *
	P < 0,001	P < 0,001	P < 0,001	P < 0,001

Примітки: Результати представлені у вигляді M±SD. P – відображає достовірність відмінностей показників між усіма термінами експерименту (відповідно до методу узагальненої лінійної моделі); * – вказує на наявність достовірної відмінності показників між вказаним терміном експерименту та попереднім терміном (відповідно до апостеріорного тесту Бонферроні).

щурів у різні терміни після нанесення механічної травми.

Показано, що як і загальна кількість МВ, відносна площа усіх МВ статистично значущо відрізнялась у різні строки експерименту, як у перицентральній, так і у крайовій зоні (P<0,001), поступово зростаючи при цьому із кожним наступним терміном. Відносна площа сполучнотканинних елементів м'язового регенерату також достовірно відрізнялась на різних етапах дослідження, проте, навпаки, виявила тенденцію до зменшення і у перицентральній зоні, і у крайовій (P<0,001). Разом із цим значущо меншою, починаючи із 14–ї доби ставала площа ураження, як у перицентральній ділянці регенерату, так і у крайовій його зоні (P<0,001). Щодо площі регенерації, то вона значущо збільшувалась у різні строки експерименту, більшою мірою – у перицентральній зоні (P<0,001), та меншою – у крайовій (P<0,001).

Обговорення отриманих результатів. Отримані у представленій роботі результати вказують на те, що після механічної травматизації процес відновлення скелетної мускулатури щурів завершується утворенням сполучнотканинно–м'язового регенерату. Схожі результати були отримані у роботі Венгерович та співавт. при дослідженні посттравматичної регенерації скелетних м'язів після вибухової травми [7]. Авторами було показано, що заключним етапом відновлення посмугованих м'язів за таких умов є також формування сполучнотканинно–м'язового регенерату, в якому переважають елементи сполучної тканини, міститься значна кількість МВ атипової форми та зберігається неповноцінність мікроциркуляторного русла. Разом із цим Лєбєдєва та співавт. продемонстрували, що через 30 діб після травматичного ушкодження посмугованих м'язів щурів у зоні дефекту спостерігається регенерат, що складається з м'язової, сполучної та жирової тканин [8].

Важливою задачею нашої роботи став пошук та вивчення морфометричних показників м'язової регенерації, що можуть бути використані для точного математичного аналізу під час дослідження процесів відновного міогенезу за умов впливу на організм різних факторів зовнішнього за внутрішнього середовища. Достовірні зміни під час різних фаз регенераторного процесу посмугованих м'язів спостерігались у показниках кількості МВ різного типу та у показниках площі різних компонентів регенерату. Характер та динаміка змін повністю відповідали гістологічній картині. Подібні результати були отримані дослідницькою групою Nguyen et al. під час вивчення відновлення скелетних м'язів після їх ураження кардіотоксином [9]. Було показано, що починаючи з 5–ї доби у зоні регенерату починає зростати кількість РМВ та збільшується загальна площа регенерації. Разом із цим авторами показано, що відновний міогенез після хімічної травматизації, завершується повним відновленням структури та функції ураженого м'яза.

Висновки

1. Регенераторний процес скелетних м'язів щурів після їх механічного ушкодження завершується утворенням сполучнотканинно–м'язового регенерату.
2. У різних зонах дефекту до завершення процесу відновлення зменшується площа сполучної тканини, зменшується площа ушкодження та зростає площа регенерації та загальна площа м'язових волокон.

Перспективи подальших досліджень полягають у вивченні структурних та ультраструктурних характеристик посттравматичного відновлення посмугованої мускулатури щурів за умов впливу на організм хронічної гіперглікемії.

References

1. Huardd J, Li Y, Fu FH. Muscle injuries and repair: current trends in research. *J Bone Jt Surg Am*. 2002; 84–A(5): 822e32. doi: 10.2106/00004623-200205000-00022
2. Jarvinen TA, Kaariainen M, Jarvinen M, Kalimo H. Muscle strain injuries. *Curr Opin Rheumatol*. 2000; 12(2): 155e61. PMID: 10751019. doi: 10.1097/00002281-200003000-00010 Pierre BA, Tidball JG. Differential response of macrophage subpopulations to soleus muscle reloading after rat hindlimb suspension. *J Appl Physiol*. 1994; 77(1): 290e7. PMID: 7961247. doi: 10.1152/jappl.1994.77.1.290
3. Aragno M, Mastrocola R, Catalano M, Brignardello E, Danni O, Boccuzzi G. Oxidative stress impairs skeletal muscle repair in diabetic rats. *Diabetes.* 2004; 53: 1082–1088. PMID: 15047625. DOI: 10.2337/diabetes.53.4.1082
4. Chang NC, Rudnicki MA. Satellite cells: the architects of skeletal muscle. *Curr Top Dev Biol.* 2014; 107: 161e81. PMID: 24439806. doi: 10.1016/B978–0–12–416022–4.00006–8
5. Krause M, Al–Sajee D, D'Souza D, Rebalka I, Moradi J, Riddell M. Impaired macrophage and satellite cell infiltration occurs in a muscle–specific fashion following injury in diabetic skeletal muscle. *PLoS ONE*. 2013; 8: e70971. PMID: 23951058. PMCID: PMC3741394.. doi: 10.1371/journal.pone.0070971
6. Vengerovich N, Shperling I, Yurkevich Yu, Vladimirova O, Alekseyeva I, Shulepov A. Morpholokicheskaya harakteristika posttravmaticheskoy regeneracii skeletnuh mushc pri eksperimentalnoy vzruvnoy travme [Morphological characteristics of posttraumatic skeletal muscle regeneration after experimental blast injury]. *Bulleten of Siberian Medicine.* 2015; 14(4): 17–24. [Russian]
7. Lebedeva A, Muslimov S, Musina L, Gareev E. Rol macrophagov v regeneracii skeletnoy mushchnoy tkani laboratornuh givotnuh, inducirovannoy biomaterialom Alloplant [The role of macrophages in the regeneration of skeletal muscle tissue laboratory animals, induced by the Alloplant biomaterial]. *Biomedicina.* 2014; 2: 43–50. [Russian]
8. Nguyen M, Cheng M, Koh T. Impaired muscle regeneration in ob/ob and db/db mice. *Sci World J*. 2011; 11: 1525–1535. PMID: 21805021. PMCID: PMC5720064. doi: 10.1100/tsw.2011.137

УДК 616.24–018–06:577.118:613.32(043.5)

ГИСТОМОРФОМЕТРИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ РАЗЛИЧНЫХ ФАЗ РЕГЕНЕРАЦИИ СКЕЛЕТНОЙ МУСКУЛАТУРЫ КРЫС ПОСЛЕ НАНЕСЕНИЯ МЕХАНИЧЕСКОЙ ТРАВМЫ

Ртайл Р. А.

Резюме. Известно, что процесс восстановления скелетных мышц отличается в каждом отдельном организме и зависит от степени повреждения и природы повреждающего фактора. Наряду с этим, одной из проблем описания структурных особенностей восстановительного миогенеза является сложность определения четких морфометрических параметров, которые могут быть использованы для статистического сравнительного анализа.

Целью исследования стало изучение гистоморфометрических особенностей различных фаз регенерации скелетных мышц крыс после нанесения механической травмы.

Исследование проведено на 50 лабораторных белых крысах–самцах зрелого возраста (7–9 месяцев). На крысах контрольной группы (10 животных) не было выполнено никаких манипуляций. У животных опытной группы (40 крыс) была смоделирована механическая травма на трехглавой мышце икры. Исследование структурных особенностей восстановления скелетных мышц проводили на 3, 7, 14 и 28 сутки после начала эксперимента. Световую микроскопию проводили с использованием микроскопа Olympus BH–2 (Япония).

На 28–й день эксперимента место дефекта у животных опытной группы было заполнено соединительнотканно–мышечным регенератом. Морфометрический анализ показал, что относительная площадь всех мышечных волокон ($P < 0{,}001$), относительная площадь соединительной ткани ($P < 0{,}001$), площадь повреждения ($P < 0{,}001$) и площадь регенерации ($P < 0{,}001$) значимо отличалась в разные сроки эксперимента, как в перицентральной, так и в краевой зонах регенерата.

Установлено, что регенераторный процесс скелетных мышц крыс после их механического повреждения завершается образованием соединительнотканно–мышечного регенерата. При этом в разных зонах дефекта до завершения процесса восстановления уменьшается площадь соединительной ткани, уменьшается площадь повреждения и растет площадь регенерации и общая площадь мышечных волокон.

Ключевые слова: регенерация мышц, механическая травма, морфометрический анализ.

UDC 616.24–018–06: 577.118: 613.32 (043.5)

Histomorphometric Analysis of Different Phases of Skeletal Muscle Regeneration after Mechanical Injury

Rtail R. A.

Abstract. It is known that process of skeletal muscle recovery differs in each individual organism and depends on the damage degree and damaging factor nature. Along with this, one of the problems in describing skeletal myogenesis structural features is difficulty of clear determining morphometric parameters that can be used for statistical comparative analysis.

The purpose of research was to study the histomorphometric features of different stages of skeletal muscle regeneration in rats after mechanical injury.

Materials and methods. 50 laboratory white male rats (7–9 months) were used for the study. Control rats (10 animals) were not subjected to any manipulation. Triceps surae muscle mechanical injury was reproduced in experimental group animals (40 rats). Structural features of skeletal muscle recovery were studied on the 3^{rd}, 7^{th}, 14^{th} and 28^{th} days after mechanical injury. Light microscopy was performed using Olympus BH–2 microscope (Japan). Morphometric analysis included determination of different muscle fibers number, their cross–sectional area, connective tissue area, damage area and regeneration area. SPSS–17 software package was used for statistical analysis. The reliability of differences in morphometric parameters between four terms of experiment was performed using one–way ANOVA for repeated measurements. The difference was considered significant if the P value did not exceed 0.05 ($P < 0.05$).

Results and discussion. On the 28^{th} day of experiment the defect site in experimental animals was filled with connective tissue and muscle fibers. Morphometric analysis showed that all muscle fibers relative area ($P<0.001$), connective tissue relative area ($P<0.001$), damage area ($P<0.001$), and regeneration area ($P<0.001$) differed significantly at different stages of the experiment both in pericentral and in marginal zones of regeneration site.

Conclusion. The obtained results showed that regenerative process of rats striated muscles after mechanical injury was completed by the formation of connective tissue–muscle regenerate. At the same time, in different parts of muscle defect, there was a decrease of connective tissue area and damage area, while regeneration area and muscle fibers total area were increased till the completion of skeletal muscles recovery process.

Keywords: muscle regeneration, mechanical trauma, morphometric analysis.

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 02.08.2019 р.
Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs05.01.085
УДК 618.36+612.647+618.179

***Селюкова Н. Ю.*[1,2]**

ВПЛИВ ФЕТОПЛАЦЕНТАРНОЇ НЕДОСТАТНОСТІ НА СТАН ПЛОДІВ В ЗАЛЕЖНОСТІ ВІД ВІКУ МАТЕРІ

[1]ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В. Я. Данилевського НАМН України», Харків, Україна

[2]Національний фармацевтичний університет, Харків, Україна

seliukova_nat@ukr.net

Метою данної роботи було дослідження морфофункціонального стану фетоплацентарного комплексу з експериментальною фетоплацентарною недостатністю у самок щурів у залежності від віку тварин на тлі застосування нової фармацевтичної композиції.

Дослідження проведено на здорових статевозрілих самках щурів популяції Вістар, молодого (3-4 місяця) і зрілого (8-10 місяців) репродуктивного віку. Було сформовано 8 груп по 7 вагітних самок у кожній віковій групі. Перші дві групи інтактні тварини відповідного віку. Третя та четверта групи самки з експериментальною фетоплацентарною недостатністю. Для моделювання фетоплацентарної недостатності самкам з 12 по 18 день вагітності підшкірно вводили 50 % олійний розчин тетрахлорметану в дозі 2 мл/кг маси тіла. П'ята та шоста групи склали тварини з експериментальною фетоплацентарною недостатністю та додаванням до їжі в залежності від ваги самок фармацевтичну композицію з 11 по 19 день вагітності. Останні дві групи сформували самки з фетоплацентарною недостатністю + препарат порівняння – дипіридамол.

На 20 добу вагітності самок всіх груп декапітували, з матки вилучали плоди разом з плацентами, визначали стать. Далі, зважували їх та вимірювали краніокаудальний розмір. Так, у нашому дослідженні у самиць молодого репродуктивного віку на тлі фетоплацентарної недостатності знижувались всі морфометричні параметри плацент і плодів, як у плодів жіночої так і чоловічої статі. Також, ми спостерігали на плодах, в незалежності від статі, крововиливи або гематоми на різних ділянках тіла. Після корекції фармацевтичною композицією у всіх плодів значно поліпшувалися всі показники.

При дослідженні самиць зрілого репродуктивного віку спотерігали дещо іншу картину відносно впливу фетоплацентарної недостатності на морфометричні показники. Так, у плодів жіночої статі маса плаценти не змінювалась, а всі інші показники вірогідно зменшувались. В цьому випадку фармацевтична композиція не спрацювала, показники такі ж низькі як і у групи з патологією. У нащадків чоловічої статі майже не було ніяких змін.

Таким чином, фетоплацентарна недостатність впливає на морфофункціональний стан фетоплацентарного комплексу, а саме призводить до зниження всіх вагових та розмірних показників у самок молодого репродуктивного віку. У самок зрілого віку вплив фетоплацентарної недостатності негативно віддзеркалюється саме на плодах жіночої статі, показники плодів чоловічої статі залишаються майже без змін. Фармацевтична композиція позитивно впливає на плаценти та плоди у самок молодого віку на тлі фетоплацентарної недостатності.

Ключові слова: фетоплацентарна недостатність, вік матері, плоди жіночої та чоловічої статі, фармацевтична композиція, дипіридамол.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Роботу виконано у рамках теми: «Вивчення наслідків впливу «пасивного тютюнопаління» матерів під час вагітності на соматоендокринний фенотип нащадків (експериментальне дослідження)», № державної реєстрації 0117U007187.

Вступ. На сьогодні велика кількість жінок страждають від патологій та ускладнень вагітності. Це може бути переривання вагітності, ФПН, прееклампсія, кровотечі різного ґенезу, мертвонароджуваність, передчасні пологи, вроджені вади розвитку тощо [1, 3, 4]. ФПН – це комплекс змін у системі "мати-плацента-плід", які призводять до порушень функції плаценти. Взагалі, плацента відіграє важливу роль в оптимальному розвитку плоду та його функціонуванні. Структура і функція цього провізорного органу може адаптуватися до різноманітних зовнішніх стресорів. У разі невдачі адаптації або неадекватного розвитку плаценти народження здорової дитини знаходиться під загрозою, а в подальшому це може призвести до розвитку програмування захворювань дорослих [2].

Останнім часом все більше жінок народжують свою першу дитину у більш пізньому віці, зі

збільшенням поширеності наявних супутніх захворювань (таких як цукровий діабет, гіпертонія, астма, депресія та ін.) та підвищеним ризиком акушерських ускладнень. Перш за все спостерігається фізіологічний дефіцит у реконструкції маткових та плацентарних спіральних артерій, що призводить до обмеженої внутрішньоплацентарної перфузії [6].

Загально визнано, що основною ланкою в нормалізації функції плаценти є поліпшення маткового-плацентарного кровоплину. Для цього використовують комплекс судинорозширювальних засобів або препаратів, що розслаблюють матку, з додаванням заходів, які спрямовані на нормалізацію мікроциркуляції та реологічних властивостей крові. До таких речовин цієї фармакотерапевтичної групи належать дипіридамол, пентоксифилін, актовегін та гепарин. При комплексній терапії ФПН використовують препарати, що поліпшують газообмін і метаболізм в плаценті, у першу чергу це препарати амінокислот, комплексів вітамінів та мінералів, антиоксидантів тощо [7].

Одночасний прийом великої кількості лікарських препаратів навіть і у терапевтичних дозах має низку недоліків різного характеру, якщо це стосується терапевтичного ефекту є можливість розвитку низки побічних ефектів, із позицій економії – покупка монопрепаратів може серйозно «вдарити по кишені», з точки зору зручності.

Тому для лікування ФПН обґрунтованим є використання одного-єдиного препарату, що об'єднує в одній лікарській формі всі необхідні активні фармацевтичні інгредієнти в збалансованій кількості, які можуть впливати на декілька ланок патогенезу та мають мінімальну кількість побічних ефектів.

Метою роботи було дослідження морфофункціонального стану фетоплацентарного комплексу з експериментальною ФПН у самок щурів у залежності від віку тварин на тлі застосування нової фармацевтичної композиції.

Матеріал та методи дослідження. Експериментальні тварини утримувалися у стандартних умовах віварію ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В. Я. Данилевського НАМН України» при природному освітленні та раціоні, рекомендованому для даного виду тварин, і питному режимі ad libitum.

До дослідження залучали здорових статевозрілих самок щурів популяції Вістар, молодого (3-4 місяця) і зрілого (8-10 місяців) репродуктивного віку, з нормальним чотирьох-п'яти денним естральним циклом. Першою добою вагітності вважали день знаходження сперматозоїдів у ранкових вагінальних мазках.

Було сформовано 8 груп по 7 вагітних самок:

- Групи 1 та 2 – інтактні тварини молодого та зрілого репродуктивного віку;
- Групи 3 та 4 - самки з експериментальною ФПН відповідно молодого та зрілого репродуктивного віку;
- Групи 5 та 6 - молоді та зрілі тварини з експериментальною ФПН та додаванням до їжі в залежності від ваги самок фармацевтичну композицію з 11 по 19 день вагітності, яка містить нефетотоксичні активні фармацевтичні інгредієнти із груп базової терапії ФПН, а саме аміно- та дикарбонові кислоти, вітаміни та судинорозширювальні засоби.
- Групи 7 та 8 сформували самки відповідного вікового віку з ФПН, яким додавали до їжі препарат порівняння - дипіридамол.

Моделювання ФПН проводили шляхом щоденного підшкірного введення самкам з 12 по 18 день вагітності 50 % олійний розчин тетрахлорметану в дозі 2 мл/кг маси тіла [7].

У декапітованих на 20 добу вагітності самок вилучали та зважували плаценти і плоди, у яких вимірювали розмір плацент та краніо-каудальний розмір плодів (ККР). Дослідження проведено відповідно до Національних «Загальних етичних принципів експериментів на тваринах» (Україна, 2001), які узгоджуються з Положеннями «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментальних та інших наукових цілей» (Страсбург, 1985) [12], та «Положення про Комітет з питань етики (біоетики)», 2012 [10].

Нормальність розподілу змінних визначали за допомогою критерію Колмогорова-Смірнова. Для порівняння показників застосовували критерій Крускала-Уолліса. Отримані результати представлено в таблицях як середнє арифметичне ($\overline{X}$) та його похибка ($\pm S\overline{x}$). Перевірку статистичної гіпотези проводили на рівні значущості ($p < 0,05$).

Результати дослідження та їх обговорення. На 20 добу вагітності самок всіх груп декапітували, з матки вилучали плоди разом із плацентами, визначали стать. Далі, зважували їх та вимірювали краніокаудальний розмір. Як видно з **таблиці 1**, у самиць молодого репродуктивного віку вірогідно ($p \leq 0,05$) знижувалися всі морфометричні параметри плацент і плодів на тлі експериментальної ФПН, як у плодів жіночої так і чоловічої статі. Також ми спостерігали на плодах в незалежності від статі крововиливи або гематоми на різних ділянках тіла (**рис. 1**). Відомо, що основними клінічними проявами хронічної ФПН є внутрішньоутробна затримка росту плода, внутрішньоутробна гіпоксія та їх поєднання. Ранньою ознакою недостатності плаценти є зниження синтезу всіх гормонів фетоплацентарної системи. Залежно від патології, яка ускладнює перебіг вагітності, недостатність функції плаценти проявляється зменшенням або збільшенням товщини плаценти [9], що в подальшому призводить до ФПН.

Таблиця 1 – Морфометричні показники стану нащадків самиць молодого репродуктивного віку, (n = 7)

Групи	Маса плаценти, мг	Довжина плаценти, мм	Ширина плаценти, мм	Маса плода, мг	ККР плода, мм
Жіночі плоди					
Інтактні	574,52±18,27	15,72±0,41	12,85±0,16	2047,34±57,99	29,48±0,17
ФПН	397,75±18,17*	13,82±0,14*	11,55±0,19*	1757,14±94,76*	27,11±0,80*
ФПН+фармкомпозиція	582,19±33,08**	15,82±0,40**	13,50±0,28**	2099,54±26,87**	29,37±0,27**
ФПН+дипіридамол	698,43±84,00**	16,07±0,75**	13,87±0,52**	1951,08±42,29**	29,75±0,66**
Чоловічі плоди					
Інтактні	551,51±17,70	14,47±0,33	12,26±0,16	2146,06±65,75	30,04±0,35
ФПН	396,54±19,53*	13,10±0,26*	11,36±0,12*	1791,35±118,61*	26,99±0,63*
ФПН+фармкомпозиція	601,93±39,68**	16,46±0,30*/**	12,68±0,18**	2115,25±39,75**	30,36±0,32**
ФПН+дипіридамол	675,37±83,78**	16,06±0,59*/**	14,47±0,94*/**	2035,76±51,72	30,66±0,51**

Примітки: * - відхилення показника вірогідності відносно тварин інтактної групи, p≤0,05; ** - відхилення показника вірогідності відносно тварин групи з ФПН, p≤0,05.



Рис. 1. Плод щура 20 день вагітності, гематома на шиї

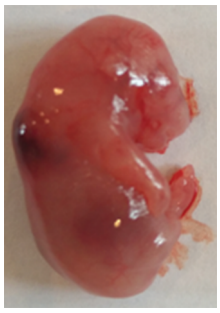


Рис. 2. Плод щура 20 день вагітності, гематома в області хребта

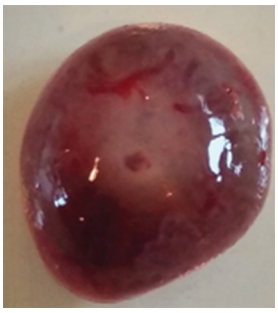


Рис. 3. Плацента, 20 день вагітності, гематома



Рис. 4. Плацента, 20 день вагітності, інтактна (маленька) та група ФПН+дипіридамол (велика)

Після корекції цього стану фармацевтичною композицією спостерігали у плодів жіночої та чоловічої статі нормалізацію всіх показників.

При дослідженні самиць зрілого репродуктивного віку ми спостерігали дещо іншу картину відносно впливу ФПН на морфометричні показники. Так, у плодів жіночої статі маса плаценти не змінювалася, а всі інші показники вірогідно зменшувалися (**табл. 2**). В цьому випадку фармацевтична композиція не спрацювала, показники такі ж низькі, як і у групи з патологією. У нащадків чоловічої статі майже не було ніяких змін. Дуже цікавим виявився вплив препарату порівняння на масу плаценти. У нащадків обох статей її маса збільшилася на 40 %, (p≤0,05) (**рис. 4)**.

Обговорення отриманих результатів. Аналізуючи наведені вище результати, нами було виявлено статистично достовірні порушення

Таблиця 2 – Морфометричні показники стану нащадків самиць зрілого репродуктивного віку, (n = 7)

Групи	Маса плаценти, мг	Довжина плаценти, мм	Ширина плаценти, мм	Маса плода, мг	ККР плода, мм
Жіночі плоди					
Інтактні	509,53±4,63	15,45±0,06	13,15±0,09	2050,30±69,70	30,36±0,65
ФПН	506,29±5,54	14,70±0,21*	12,20±0,30*	1759,74±91,07*	27,16±0,83*
ФПН+фармкомпозиція	527,75±24,14	15,06±0,49	12,57±0,25*	1825,40±76,78	27,15±0,47
ФПН+дипіридамол	703,43±41,27*/**	14,14±0,34*	13,71±0,42**	2132,00±48,17	29,71±0,99
Чоловічі плоди					
Інтактні	512,89±19,32	14,03±0,32	12,69±0,18	1955,94±107,75	28,20±0,82
ФПН	551,67±20,13	15,07±0,23*	13,00±0,19	1734,78±137,69	26,64±0,69
ФПН+фармкомпозиція	549,05±14,05	14,39±0,19	13,08±0,11	2196,96±86,96**	28,50±0,38
ФПН+дипіридамол	723,86±54,38*	15,86±0,51*	13,57±0,53	2179,57±68,92**	30,71±0,36*/**

Примітки: * - відхилення показника вірогідності відносно тварин інтактної групи, p≤0,05; ** - відхилення показника вірогідності відносно тварин групи з ФПН, p≤0,05.

морфометричного розвитку плодів обох статей у самок молодого репродуктивного віку під впливом ФПН. Відомо, що в результаті гемодинамічних і морфологічних змін первинно порушується трофічна функція плаценти і лише пізніше змінюється газообмін на рівні плацентарного бар'єру. Такі зміни, як порушення газообміну, гормональної функції плацентарного комплексу [8], транспорту живильних речовин й інші розлади при патологічному стані плаценти обумовлюють розвиток внутрішньоутробної гіпоксії плода, затримку його росту та розвитку, що в подальшому може призвести до несприятливих перинатальних наслідків [5, 11].

У самок зрілого репродуктивного віку при дослідженні плодів чоловічої статі ми не помітили особливих змін саме тому, що можливо спрацював компенсаторно-пристосувальний механізм у фетоплацентарному комплексі. Відомо, що з віком характер нейрогуморальної регуляції змінюється в бік послаблення нервових впливів і підвищення чутливості до гуморальних факторів. Однак багато аспектів матково-плацентарно-плодового кровообігу при різних патологічних станах плода залишаються ще недостатньо з'ясованими й вимагають подальшого вивчення.

При дослідженні ми використовували препарат порівняння дипіридамол тому, що саме його в першу чергу дають вагітним при ФПН. Його призначають при порушеннях мікроциркуляції, тобто він має судинорозширювальну дію. Але недоліком цього препарата є те, що він використовується тільки у складі комплексної терапії. У наших дослідженнях ми спостерігали збільшення маси плаценти плодів обох статей у самок зрілого репродуктивного віку, що в подальшому може негативно відобразитися на процесі пологів, або призвести до ризику виникнення хронічних хвороб у постнатальному житті (гіпертонія, ішемічна хвороба серця та ін.) [4].

Перевагою нашої фармкомпозиції є те, що в її склад входить чотири препарати, перший, покращує мікроциркуляцію, а також надає м'яку судинорозширювальну дію. Другий препарат, дикарбонова кислота, є універсальним проміжним метаболітом, який утворюється при взаємоперетворюванні вуглеводів, білків і жирів в клітинах. Перетворення цієї кислоти в організмі пов'язане з виробленням енергії, необхідної для забезпечення життєдіяльності. Ця органічна кислота - універсальний учасник енергетичного і пластичного обміну клітини. Третій препарат, амінокислота, діє як попередник оксиду азоту, що вивільняється з клітин внутрішніх стінок судин і сприяє також розширенню судин і підсилює їхнє кровонаповнення. Четвертий препарат, вітамін, виконує захисну функцію щодо дії тератогенних факторів. Крім того, сприяє нормальному дозріванню і функціонуванню плаценти.

Саме фармкомпозиція сприяла нормалізації морфофункціональних показників плаценти та плодів обох статей від матерів молодого репродуктивного віку з ускладненою вагітністю.

Висновки

1. ФПН впливає на морфофункціональний стан фетоплацентарного комплексу, а саме призводить до зниження всіх вагових та розмірних показників у самок молодого репродуктивного віку.
2. У самок зрілого віку ФПН негативно віддзеркалюється саме на плодах жіночої статі, показники плодів чоловічої статі залишаються майже без змін.
3. Виявлено позитивний вплив цієї композиції на структурно-функціональні характеристики плацент та плодів піддослідних матерів молодого репродуктивного віку після негативного впливу ФПН.

Перспективи подальших досліджень. У подальших дослідженнях планується дослідження впливу ФПН на сомато-статевий розвиток нащадків жіночої та чоловічої статі в залежності від віку матері, та можлива корекція цього стану фармацевтичною композицією нашого виробництва.

References

1. Arabin B, Baschat AA. Pregnancy: an underutilized window of opportunity to improve long-term maternal and infant health-an appeal for continuous family care and interdisciplinary communication. *Front Pediatr.* 2017; 5: 69. doi: 10.3389/fped.2017.00069
2. Barker DJ, Thornburg KL. Placental programming of chronic diseases, cancer and lifespan: a review. *Placenta.* 2013; 34: 841–5. doi: 10.1016/j.placenta.2013.07.063
3. Bokslag A, van Weissenbruch M, Mol BW, de Groot CJ. Preeclampsia; short and long-term consequences for mother and neonate. *Early Hum. Dev.* 2016; 102: 47–50. doi: 10.1016/j.earlhumdev.2016.09.007
4. Burton GJ, Fowden AL, Thornburg KL. Placental origins of Chronic disease. *Physiol Rev.* 2016; 96: 1509–65. doi: 10.1152/physrev.00029.2015
5. Filippov OS, Kazanceva AA. Prognosticheskaja znachimost' razlichnyh metodov diagnostiki fetoplacentarnoj nedostatochnosti. *Problemy Reprodukcii*. 2007; 3: 60–3. [Russian]
6. Ghidini A. Idiopathic fetal growth restriction: a pathophysiologic approach. *Obstet. Gynecol. Surv*. 1996; 51(6): 376–82.

7. Jakovljeva LV, Zajchenko GV, Cypkun AG, et al. *Doklinichne vyvchennja likars'kyh zasobiv, pryznachenyh dlja likuvannja placentarnoi dysfunkcii.* Metodychni rekomendacii. Kyiv; 2009. 61 p. [Ukrainian]
8. Kalinovs'ka IV. Osoblyvosti gormonal'noi' aktyvnosti FPK u vagitnyh za umov rozvytku placentarnoi' nedostatnosti. *Klinichna ta eksperymental'na patologija.* 2007; 6(2): 42–4. [Ukrainian]
9. Kuz'mina IJu, Kuz'mina OA. Pol' systemy gemostazu v patogenezi rozvytku placentarnoi' dysfunkcii'. *Mizhnarodnyj Medychnyj Zhurnal*. 2016; 3: 29–31. [Ukrainian]
10. Nakaz № 1287 vid 19.11.2012. Polozhennja pro Komitet z pytan etyky (bioetyky). Available from: http:// www.mon.gov.ua/ua/activity/63/64/ normativno-pravova-baza/ [Ukrainian]
11. Stasenko T. Zdorov'ja ditej – zavdannja vsijei' medychnoi' spil'noty. *Ukrai'ns'kyj medychnyj chasopys.* 2016; 3(113). [Ukrainian]
12. Verhovna Rada Ukrai'ny. Jevropejs'ka konvencija pro zahyst hrebetnyh tvaryn, shho vykorystovujut'sja dlja doslidnyc'kyh abo inshyh naukovyh cilej vid 18.03.1986. Available from: http://zakon4.rada.gov.ua/laws/ main? find=1&sp=i&user=c393&text=%F2%E2%E0. [Ukrainian]

УДК 618.36+612.647+618.179

ВЛИЯНИЕ ФЕТОПЛАЦЕНТАЛЬНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ НА СОСТОЯНИЕ ПЛОДОВ, В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ВОЗРАСТА МАТЕРИ

Селюкова Н. Ю.

Резюме. Целью данной работы было исследование морфофункционального состояния фетоплацентарного комплекса с экспериментальной фетоплацентарной недостаточностью у самок крыс в зависимости от возраста животных на фоне применения новой фармацевтической композиции.

Исследование проведено на здоровых половозрелых самках крыс популяции Вистар, молодого (3-4 месяца) и зрелого (8-10 месяцев) репродуктивного возраста. Было сформировано 8 групп по 7 беременных самок в каждой возрастной группе. Первые две группы интактные животные соответствующего возраста. Третья и четвертая группы самки с экспериментальной фетоплацентарной недостаточностью. Для моделирования фетоплацентарной недостаточности самкам с 12 по 18 день беременности подкожно вводили 50 % масляный раствор тетрахлорметана в дозе 2 мл/кг массы тела. Пятая и шестая группы составили животные с экспериментальной фетоплацентарной недостаточностью и добавлением к пище, в зависимости от веса самок, фармацевтической композиции с 11 по 19 день беременности. Последние две группы сформировали самки с фетоплацентарной недостаточностью + препарат сравнения – дипиридамол.

На 20 сутки беременности самок всех групп декапитировали, из матки изымали плоды вместе с плацентами, определяли пол. Далее, взвешивали их и измеряли краниокаудальном размер. При исследовании у самок молодого репродуктивного возраста снижались все морфометрические параметры плацент и плодов на фоне экспериментальной фетоплацентарной недостаточностью, как у плодов женского, так и мужского пола. Также наблюдали на плодах в независимости от пола кровоизлияния или гематомы на различных участках тела. После коррекции фетоплацентарной недостаточности фармацевтической композицией выявили нормализацию всех показателей у плодов женского и мужского пола.

При исследовании самок зрелого репродуктивного возраста мы наблюдали несколько иную картину, относительно влияния фетоплацентарной недостаточности на морфометрические показатели. Так, у плодов женского пола масса плаценты оставалась без изменений, а все остальные показатели достоверно уменьшались. В этом случае фармацевтическая композиция не сработала, показатели такие же низкие, как и у группы с патологией. У потомков мужского пола почти не было никаких изменений.

Таким образом, фетоплацентарная недостаточность влияет на морфофункциональное состояние фетоплацентарного комплекса, а именно приводит к снижению всех весовых и размерных показателей у самок молодого репродуктивного возраста. У самок зрелого возраста влияние фетоплацентарной недостаточности негативно отражается именно на плодах женского пола, показатели плодов мужского пола остаются почти без изменений. Фармацевтическая композиция положительно влияет на плаценты и плоды у самок молодого возраста на фоне фетоплацентарной недостаточности.

Ключевые слова: фетоплацентарная недостаточность, возраст матери, плоды женского и мужского пола, фармацевтическая композиция, дипиридамол.

UDC 618.36+612.647+618.179

The Influence of Phetoplacental Failure on the State of the Fetus depending on the Age of the Mother

Seliukova N. Yu.

Abstract. *The purpose of this study* was to study the morphofunctional state of the fetoplacental complex with experimental fetoplacental insufficiency in female rats depending on the age of the animals on the background of the new pharmaceutical composition.

Material and methods. The study was conducted on healthy adult females of Wistar rats, young (3-4 months) and mature (8-10 months) of reproductive age. There were 8 groups of 7 pregnant females in each age group. The first two groups were intact animals of the appropriate age. The 3rd and 4th groups of females were with experimental fetoplacental insufficiency. For the simulation of fetoplacental insufficiency females from 12 to 18 days of pregnancy subcutaneously were administered 50 % of oil solution of tetrachloromethane at a dose of 2 ml/kg body weight. The 5th and 6th groups consisted of animals with experimental fetoplacental insufficiency and supplementation to the diet pharmaceutical composition depending on the weight of the females from the 11th to 19th day of pregnancy. The last two groups included females with fetoplacental insufficiency + comparison drug dipyridamole.

Results and discussion. On the 20th day of pregnancy, females of all groups were decapitated, and fetuses were removed from the uterus together with the placenta and determined the sex of rats. Next, they were weighed and the craniocaudal size was measured. Females of young reproductive age decreased all morphometric parameters of the placenta and fetus on the background of experimental fetoplacental insufficiency, both in the female and male fetuses. We also observed fetuses irrespective of sex of hemorrhage or hematoma in different parts of the body. After correction of this condition with the pharmaceutical composition, we observed normalization of all indicators in the fetuses of both sexes.

In the study of females of mature reproductive age, we observed a somewhat different picture regarding the effect of fetoplacental insufficiency on morphometric parameters. Thus, in the female fetus placental weight did not change, but all other indicators decreased significantly. In this case, the pharmaceutical composition did not work; the indicators were as low as in the group with pathology. There were almost no changes in male offspring.

Conclusion. Thus, fetoplacental insufficiency affected the morphofunctional state of the fetoplacental complex, namely, it led to a decrease in all weight and size indicators in females of young reproductive age. In adulthood, the impact of fetoplacental insufficiency was negatively reflected in female fetuses, with male fetuses remaining almost unchanged. The pharmaceutical composition positively affected the placenta and fetus in young females on the background of fetoplacental insufficiency.

Key words: fetoplacental insufficiency, maternal age, female and male fetuses, pharmaceutical composition, dipyridamole.

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 29.07.2019 р.
Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs05.01.091
УДК 612.616.2-092.9:537.8:613.168

Шарапова О. М.

ФОРМОУТВОРЕННЯ СПЕРМАТОЗОЇДІВ В ПРОЦЕСІ ДІЇ ЕЛЕКТРОМАГНІТНОГО ПОЛЯ

ДЗ «Дніпропетровська медична академія Міністерства охорони здоров'я України», Дніпро, Україна

esharapova@ukr.net

У даному дослідженні представлені результати дослідження статевих клітин щурів-самців, які опромінювалися електромагнітним полем високої напруги низької частоти. Щури-самці піддавалися дії електромагнітного поля напругою 750 кВ частотою 50 Гц потужністю 10 кВ/м на електропідстанції «Дніпропетровська» м Дніпра. Клітини знаходилися на відстані 75 м від поверхні землі. Тварин виводили з експерименту на 14, 30, 45, 90, 120-ту добу після закінчення опромінення. З блоків виготовлялися гістологічні препарати, морфологічна оцінка результатів яких виконувалася на мікроскопі «LEICA CME». Під час підрахунку патологічних форм і проведення статистичної обробки відстежений процес утворення сперматозоїдів від сперматогоній до зрілих статевих клітин і підраховано відсоткове співвідношення нормальних і дегенеративних форм сперматозоїдів. Під впливом ЕМП високої напруги низької частоти в яєчках щурів у процесі сперматогенезу розвивалися патологічні процеси, які призвели до видозмін і дегенерації сперматозоїдів внаслідок порушення мітотичних і мейотичних поділів, що викликало порушення репродуктивної функції у експериментальних тварин. Видозмінення сперматозоїдів відбувалося у вигляді подвоєння головки, змін шийкової частини, роздвоєння хвоста. Патологічні форми з подвійними головками та роздвоєними джгутиками виникали внаслідок неконвергованого розходження центріолей на етапі мейотичних ділень. Доведено, якщо на початку експерименту кількість статевих клітин із дегенеративними змінами мала значення 20% у співвідношенні до нормальних форм, то зі збільшенням часу опромінення кількість патологічних клітин збільшилася від 20 до 83%, що підтверджено статистичними даними. Отримані результати свідчать про негативний вплив електромагнітного поля на морфологію статевих органів щурів-самців взагалі і на процес сперматогенезу зокрема.

Ключові слова: сперматогенез, сперматозоїд, електромагнітне поле, поліморфізм.

Зв'язок роботи з науковими роботами, планами, темами. Дана робота є фрагментом НДР «Морфофункціональний стан органів і тканин експериментальних тварин та людини в онтогенезі в нормі та під впливом зовнішніх і внутрішніх чинників», № державної реєстрації 0117U003181.

Вступ. Вплив шкідливих факторів зовнішнього середовища на організм людини залишається актуальною проблемою сьогодення. Електромагнітне поле є одним із таких факторів. Шкідливий його вплив можуть відчувати на собі люди в побутових і виробничих умовах. Електромагнітне поле впливає на робітників підприємств гірничовидобувної, металургійної, хімічної галузей промисловості як на організм у цілому, так і на окремі його системи та органи [1, 2, 3]. Найбільш вразливими для людини є серцево-судинна, сечостатева система, органи почуття. Раніше виконані експериментальні дослідження [4] дозволили виявити ряд факторів, що свідчать про порушення репродуктивної функції у людей і експериментальних тварин. У тварин, що піддавалися дії електромагнітного поля (далі – ЕМП) виникали мутації, пригнічувався ембріогенез, знижувалася життєздатність потомства і так далі до повного припинення репродуктивної функції у статевозрілих тварин [5, 6].

Мета дослідження – визначення морфологічних змін, що виникають в сім'яних канальцях яєчок щурів, що піддалися дії електромагнітного поля високої напруги низької частоти, із визначенням кількості дегенеративних форм сперматозоїдів в яєчках щурів, підрахунком співвідношення патологічних сперматозоїдів і нормальних форм статевих клітин та визначенням можливих причин появи дегенеративних форм сперматозоїдів.

Матеріал та методи дослідження. Щури-самці у кількості 50 тварин піддавалися дії електромагнітного поля напругою 750 кВ частотою 50 Гц напруженістю ЕМП 10 кВ/м на електропідстанції «Дніпропетровська» м. Дніпра. Клітки з тваринами розташовували під лініями електропередач, які знаходилися на відстані 75 м від поверхні землі. Контрольну групу склали 10 щурів, що знаходились в підвальному приміщенні віварію, що має залізобетонні плити перекриття. Тварин виводили

з експерименту на 14, 30, 45, 90, 120-ту добу після закінчення експерименту. З блоків виготовляли гістологічні препарати. Під час виготовлення препаратів для забарвлення зрізів яєчок використовували метиленовий синій і тетраборнокислий натрій.

Експериментальні дослідження було проведено з дотриманням вимог гуманного ставлення до піддослідних тварин, регламентованих Законом України «Про захист тварин від жорстокого поводження» (№ 3447-IV від 21.02.2006 р.) згідно висновку етичної комісії ДЗ «ДМА МОЗ України» №6 від 04.09.2019р.

Морфологічна оцінка результатів виконувалася на мікроскопі «LEICA CME» при максимальному збільшенні ×400. У дослідженні проводили підрахунок нормальних і патологічних форм сперматозоїдів, вимірювали великий діаметр звивистих канальців яєчок і проводили статистичне узагальнення показників. Дегенеративні зміни оцінювали на підставі підрахунку нормальних і атипічних клітин на стадії пізніх сперматид. Особлива увага приділялася оцінці поліморфізму статевих клітин, оскільки дегенерація сперматозоїдів безпосередньо пов'язана з їх поліморфізмом; останній є результатом аберацій клітинної диференціації. Процентне співвідношення атипових і незмінних сперматозоїдів розраховувалося на 100 клітин. Отримані числові результати дослідження оброблені сучасними статистичними методами аналізу на персональному комп'ютері з використанням статистичного пакету ліцензійної програми STATISTICA for Windows v.6.1 (Statsoft Inc., США) (ліцензійний № AJAR909E415822FA). Порівняння середніх величин проводили за показниками критерію Фішера-Стьюдента [7].

Результати дослідження та їх обговорення. Дослідження показало, що в сім'яних канальцях яєчок щурів контрольної групи проходив нормальний сперматогенний процес із різним ступенем диференціації статевих клітин в окремих ділянках канальців яєчок. На 14-ту добу опромінення щурів ЕМП у просвіті сім'яних канальців яєчок спостерігалися епітеліальні клітини на всіх стадіях сперматогенного циклу, а також поява диплоїдних форм сперматозоїдів із двома-трьома джгутиками. 80% статевих клітин утворилися шляхом нормального сперматогенезу і не мали морфологічних аномалій; 20% клітин мали роздвоєння центріолей у головках сперматозоїдів. Середнє значення великого діаметру звивистих сім'яних канальців яєчок дорівнювало 0,241±0,063 мм (p≤0,05).

На 30-ту добу опромінення щурів ЕМП у просвіті сім'яних канальців простежувалася у великій кількості сім'яна рідина, в якій дегенеративних сперматозоїдів нараховано 56%, нормальних сперматозоїдів відповідно – 44%. Із патологічних форм статевих клітин спостерігалися клітини з подвоєними центріолями та двома джгутиками. Великий діаметр звивистих сім'яних канальців яєчок досягав значення 0,245±0,062 мм (p ≤ 0,05).

На 45-ту добу опромінення ЕМП в сім'яній рідині яєчок щурів визначалися клітини сперматогенного епітелію на всіх стадіях розвитку. У цей термін експерименту кількість атипічних форм сперматозоїдів збільшилася до 64%, серед них превалювали клітини з двома джгутиками, нормально сформованих клітин зменшилося відповідно до 36%. Великий діаметр звивистих сім'яних канальців яєчок мав значення 0,231±0,037 мм (p≥0,05).

На 90-ту добу експерименту продовжувала збільшуватися кількість патологічних форм сперматозоїдів. Їх процентний вміст склав 78% у співвідношенні до кількості остаточно сформованих статевих клітин (22%) при середньому значенні великого діаметра сім'яних канальців в 0,233± ±0,061 мм (p≤0,05). Наші дані знайшли підтвердження з іншими авторами

Наприкінці експерименту в сім'яній рідині яєчок тварин, що опромінювалися протягом 120 діб, кількість статевих клітин з генетично несформованим набором хромосом продовжувала збільшуватися до 83% у порівнянні з нормально сформованими клітинами (27%) при середньому значенні великого діаметра сім'яних канальців в 0,232±0,081 мм (p≤0,05) (**рис., табл.**). Наші показники знайшли підтвердження з даними інших авторів [9, 10].

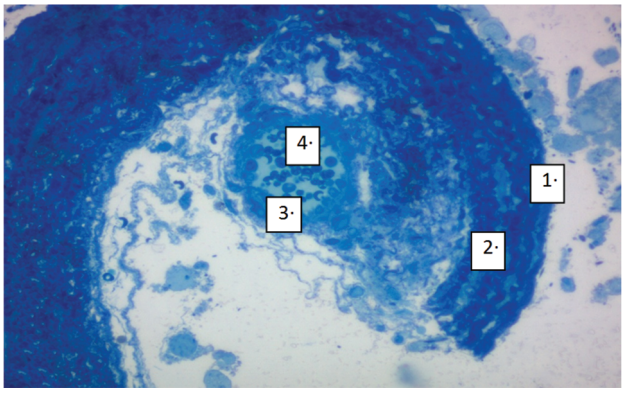


Рис. 1. Сім'яний каналець яєчка щура на поперековому розрізі на 120-ту добу після опромінення ЕМП. Забарвлення метиленовим синім. Зб.х100. Поява дегенеративних форм сперматозоїдів. 1 – базальна мембрана сім'яного канальця; 2 – сперматогенні шари; 3 – дегенеративний сперматозоїд; 4 – сформований сперматозоїд

Виявлені морфологічні зміни свідчать про те, що під впливом ЕМП порушується взаємодія центріолей, які при нормальному діленні клітин відокремлюються одна від одної і діють синергічно

Таблиця – Динаміка змін патологічних форм сперматозоїдів щурів у процесі дії ЕМП

Доба спостереження, кількість тварин	Морфометричні показники (M±m)		
	Вміст дегенеративних сперматозоїдів, %	Вміст незмінних сперматозоїдів, %	Великий діаметр сім'яних канальців, мм
Контрольна група n = 10	18	82	0,225±2,310*
14-та доба n = 10	20	80	0,241±0,063*
30-та доба n = 10	56	44	0,245±0,062*
45-та доба n = 10	64	36	0,231±0,037
90-та доба n = 10	78	22	0,233±0,061*
120-та доба n = 10	83	17	0,232±0,081*

Примітка: * – символ означає порівняння у контрольній та експериментальній групах, при p≤0,05.

під час утворення джгутиків сперматозоїдів. У випадках атипічного розвитку відбувається подвоєння проксимального відділу джгутиків; формується два і більше джгутиків. Поряд з патологічними змінами центріолей найбільш вірогідною причиною появи аномальних сперматозоїдів є дисбаланс в розходженні генетичного матеріалу на рівні хромосом. Збільшення розмірів і деформація головок сперматозоїдів свідчать про збільшення вмісту ДНК в головках диплоїдних сперматозоїдів; це вказує на аномалії кон'югації під час мейозу і порушеннях другого етапу мітозу при дозріванні статевих клітин.

У ході експерименту в сім'яних канальцях яєчок щурів поряд з нормально сформованими сперматозоїдами були виявлені патологічні форми. Дегенеративні зміни сперматозоїдів характеризувалися деформацією головок у вигляді роздвоєння їх, появою сперматозоїдів з подвоєнням або відсутністю джгутиків, що співпадає з іншими літературними джерелами [8].

Висновки. Під впливом ЕМП високої напруги низької частоти в яєчках щурів у процесі сперматогенезу формувалися патологічні процеси, що призвели до дегенерації і поліморфізму сперматозоїдів, що є наслідком порушень мітотичних і мейотичних ділень, внаслідок чого репродуктивна функція у експериментальних тварин знижувалася. Зі збільшенням строків експерименту в яєчках тварин збільшувалася кількість дегенеративних сперматозоїдів від 20 до 83%, що можна пояснити порушенням мітотичних і мейотичних ділень в процесі сперматогенезу. Діаметр сім'яних канальців яєчок щурів зменшився від 0,241±0,063 до 0,232±0,081 мм, що також було наслідком негативної дії електромагнітного поля.

Перспективи подальших досліджень. У перспективі можливо визначення кількості незмінних і дегенеративних форм сперматозоїдів після вживання тваринами імуномодулюючих препаратів.

References

1. Nykytyn NA, Nykytyna AV, Batynger AV. Anatomycheskye osobennosty venoznogo ottoka ot reproduktyvnykh organov krys [Anatomical features of venous outflow from rat reproductive organs]. *Byulleten sybyrskoy medytsyny.* 2012; 2: 84-92. [Russian]
2. Jalali M. Study of Spermatogenesis Fetal Testis Exposed Noise Stress During and after Natal Period in rat. *Pakistan Journal of Biological Sciences*. 2013; 16(19): 1010-5. PMID: 24502163. DOI: 10.3923/pjbs.2013.1010.1015
3. Qin F, Zhang J, Cao H, Guo W, Chen L, Shen O, et al. Circadian alterations of reproductive functional markers in male rats exposed to 1800 MHz radiofrequency field. *Chronobiol Int.* 2014; 31(1): 123-33. PMID: 24117058. DOI: 10.3109/07420528.2013.830622
4. Vereshchako GG. *Elektromagnytnoge yzluchenye dyapazona mobylnoy svyazy y ego vlyyanye na muzhskuyu reproduktyvnuyu systemu y potomstvo* [Electromagnetic radiation of the mobile range and its effect on the male reproductive system and offspring]. Mynsk: Belarusskaya nauka; 2015. 246 p. [Russian]
5. Andreeva VM, Gazhat SS, Sorokyna TM. Formy patozoospermyy u muzhchyn s besplodyem v brake y/yly s narushenyem reproduktyvnoy systemy [Forms of pathozoospermia in men with infertility in marriage and / or with a violation of the reproductive system]. *Andrologyya y genytalnaya khyrurgyya*. 2017; 18(2): 33-4. [Russian] doi: 10.17650/2070-9781-2017-18-2-33-38
6. Bragyna EE, Sorokyna TM. Genetychesky obuslovlennye formy patozoospermyy. Obzor lyteratury y rezultaty yssledovanyy [Genetically determined forms of pathozoospermia. Literature review and research results]. *Andrologyya y genytalnaya khyrurgyya.* 2015; 16(3): 29-31. [Russian] doi: 10.17650/2070-9781-2015-16-3-29-39
7. Elyseeva YY, Yuzbashev MM. *Obshchaya teoryya statystyky* [General theory of statistics]. Moskva: Fynansy y statystyka; 2005. 324 p. [Russian]
8. Khem A, Kormak D. *Gystologyya* [Histology]. Moskva: Myr; 1983. 294 p. [Russian]
9. Tkachyshyn VS. Vplyv vyrobnychykh faktoriv na spetsyfichni funktsiyi cholovichogo organizmu [Influence of viral factors on the specific functional functions of the organism]. *Medychni perspektyvy*. 2017; 3(1): 129-34. [Ukrainian]

10. Subbotyna TY, Tereshkyna OV, Khadartsev AA. Yzmenenyya v spermatogeneze mlekopytayushchykh pry vozdeystvyy nyzkoyntensyvnogo KVCh-yzluchenyya [Changes in spermatogenesis of mammals when exposed to low-intensity EHF radiation]. *Vestnyk novykh medytsynskykh tekhnologyy*. 2006; XIII(1): 36-9. [Russian]

УДК 612.616.2-092.9:537.8:613.168

ФОРМООБРАЗОВАНИЕ СПЕРМАТОЗОИДОВ В ПРОЦЕССЕ ДЕЙСТВИЯ ЭЛЕКТРОМАГНИТНОГО ПОЛЯ

Шарапова Е. Н.

Резюме. В данном исследовании представлены результаты исследования половых клеток крыс-самцов, которые облучались электромагнитным полем высокого напряжения низкой частоты. Крысы-самцы подвергались действию электромагнитного поля напряжением 750 кВ частотой 50 Гц мощностью 10 кВ/м на электроподстанции «Днепропетровская» г. Днепра. Клетки находились на расстоянии 75 м от поверхности земли. Животных выводили из эксперимента на 14, 30, 45, 90, 120-е сутки после окончания облучения. Из блоков изготовлялись гистологические препараты, морфологическая оценка результатов которых выполнялась на микроскопе «LEICA CME». Во время проведения эксперимента отслежен процесс образования сперматозоидов от сперматогоний до зрелых половых клеток и подсчитано процентное соотношение нормальных и дегенеративных форм сперматозоидов. Под влиянием ЭМП высокого напряжения низкой частоты в яичках крыс в процессе сперматогенеза развивались патологические процессы, которые привели к видоизменению и дегенерации сперматозоидов вследствие нарушения митотических и мейотических делений, что вызвало нарушение репродуктивной функции у экспериментальных животных. Видоизменение сперматозоидов происходило в виде удвоения головки, изменений шейки, раздвоения хвоста. Патологические формы с удвоенными головками и раздвоенными жгутиками появлялись в результате неконвергированного расхождения центриолей на этапе мейотических делений. Доказано, если в начале эксперимента количество половых клеток с дегенеративними изменениями имело значение 20% в соотношении к нормальным формам, то с увеличением времени облучения количество патологических клеток увеличилось от 20 до 83%, что подтверждено статистическими даными.

Полученные результаты свидетельствуют о негативном влиянии электромагнитного поля на морфологию половых органов крыс-самцов в общем и на процесс сперматогенеза в частности.

Ключевые слова: сперматогенез, сперматозоид, электромагнитное поле, полиморфизм.

UDC 612.616.2-092.9:537.8:613.168

Sperm Shaping during the Electromagnetic Field Action

Sharapova O. M.

Abstract. There are factors that adversely affect the health of workers at the modernized enterprises of the metallurgical, chemical, mining industries of the country. The electromagnetic field is one of the possible harmful factors, which reduces the level of health and as a result, deteriorates the working capacity of workers.

The purpose of the study was to determine the effects of the electromagnetic field of high voltage and low frequency on the genitals of male rats, namely, to determine the number of degenerative forms of spermatozoa formed as a result of mitotic and meiotic disorders at the stage of late spermatids.

Material and methods. 50 male rats were exposed to a 750 kV electromagnetic field with a frequency of 50 Hz and a power of 10 kV/m at the "Dnepropetrovskaya" electrical substation in the city of Dnepr. The cells were located at a distance of 75 m from the surface of the earth. The control group consisted of 10 rats. Animals were extracted on the 14^{th}, 30^{th}, 45^{th}, 90^{th}, 120^{th} day after the end of the experiment. Histological preparations were made from the blocks, the morphological evaluation of the results of which was carried out on a LEICA CME microscope.

Results and discussion. Special attention was paid to the evaluation of germ cell polymorphism, since the degeneration of sperm cells is directly related to their modification, which is the result of aberrations of cell differentiation. The percentage of normal and degenerative forms of spermatozoa was calculated per 100 cells. Pathological processes developed in the testicles of rats in the process of spermatogenesis under the influence of high-voltage electromagnetic field of low frequency, which led to the modification and degeneration of spermatozoa due to impaired mitotic and meiotic divisions.

Reproductive function declined in experimental animals. This effect correlates with the “horizontal transfer” of genes, which finds a valid theory in modern evolutionary biology. In the course of the study, it was proved that with an increase in the time of irradiation by the electromagnetic field the number of degenerative cells increased from 20 to 83%, which was confirmed by statistical confidence. Degenerative forms of spermatozoa

looked like cells with double centrioles and double flagella, which is explained by an increase in the DNA content in the heads of germ cells and an imbalance in the apparatus of pressure at the level of chromosomes.

The action of the electromagnetic field of high voltage and low frequency in the testicles of rats led to edema of the interstitial tissue due to impaired blood circulation of the organ. Interstitial edema entailed a decrease in the average diameter of the testicular tubules from 0.241±0.063 to 0.232±0.081 mm and a decrease in the total area of spermatogenic tissue, which was also statistically confirmed.

Conclusion. The obtained results indicated a negative effect of the electromagnetic field on the morphology of the genital organs of male rats in general and on the process of spermatogenesis in particular.

Keywords: spermatogenesis, sperm cell, electromagnetic field, polymorphism.

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 05.08.2019 р.
Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs05.01.096
УДК 616.12-008.331.1-06:616.12]-056.52-055-084

Бек Н. С., Радченко О. М., Оленич Л. В.

ОСОБЛИВОСТІ МЕТАБОЛІЧНИХ ФАКТОРІВ КАРДІОВАСКУЛЯРНОГО РИЗИКУ У ПАЦІЄНТІВ З ЕСЕНЦІАЛЬНОЮ АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ ЗАЛЕЖНО ВІД МАСИ ТІЛА ТА СТАТІ

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Україна

dok_bek@ukr.net

У статті наведені результати дослідження, присвяченого вивченню особливостей метаболічних факторів кардіоваскулярного ризику у пацієнтів з есенціальною артеріальною гіпертензією в залежності від маси тіла та статі. Було обстежено 103 пацієнтів з есенціальною артеріальною гіпертензією та 55 осіб груп порівняння та контролю; проведено обстеження згідно наказу № 436, антропометрія; визначено вміст сечової кислоти сироватки крові, лептину, ліпідограму.

Встановлено, що пацієнти з есенціальною артеріальною гіпертензією, поєднаною з ожирінням чи надлишковою масою тіла, характеризувалися порушенням функції нирок, зі зниженням швидкості клубочкової фільтрації, вищими рівнями сечової кислоти, креатиніну, дисліпідемією, вищим вмістом С-реактивного протеїну, як показника системного запалення. За умов поєднання есенціальної артеріальної гіпертензії з ожирінням спостерігалися істотно вищі, ніж за умов надлишкової маси тіла, рівні сечової кислоти (364,1[284,1;446,0] проти 290,5[207,6;337,9] мкмоль/л, p=0,0001), С-реактивного протеїну (2,35[0,93;5,48] проти 1,21 [0,71;2,76] мг/л, p=0,01) та проатерогенна дисліпідемія. У чоловіків спостерігались вищі, ніж у жінок, рівні тригліцеридів (1,8 [1,34;3,04] проти 1,48[1,08 1,96] ммоль/л, p=0,009), холестерину ліпопротеїнів дуже низької щільності (0,90[0,61;1,35] проти 0,69 [0,50;0,90] ммоль/л, p=0,01), нижчий рівень холестерину ліпопротеїнів високої щільності (1,19 [0,99;1,47] проти 1,50[1,14;1,88] ммоль/л, p=0,002), що призвело до зростання коефіцієнту атерогенності. Дисліпідемія, як і гіперурикемія, частіше спостерігалась у чоловіків, причому на тлі кращої, ніж у жінок, функції нирок.

Діагностовано, що незалежно від статі, за умов ожиріння, порівняно з надлишковою масою тіла, був вищий рівень урикемії: у чоловіків (400,2 [353,8;458,3] проти 337,9[285,5;366,3] мкмоль/л, p=0,007), що супроводжувалось дисліпідемією; у жінок з ожирінням вища урикемія (284,1,1 [240,0;3550] проти 236,25[190,7;309,4] мкмоль/л, p=0,04) супроводжувалась зниженням швидкості клубочкової фільтрації (63,0[62,0;74,0] проти 74,0 [66,0;86,0] мл/хв./1,73м^2, p=0,04) та збільшенням вмісту С-реактивного протеїну; виявлені прямі кореляційні зв'язки між вмістом сечової кислоти та С-реактивного протеїну і антропометричними показниками (маса тіла, індекс маси тіла, обводи талії та стегон). У жінок виявлено також прямий зв'язок сечової кислоти з креатиніном та обернений зі швидкості клубочкової фільтрації.

Встановлено, що у пацієнтів з есенціальною артеріальною гіпертензією та ожирінням вміст лептину був вищим, ніж за умов надлишковою масою тіла. В жінок як за умов надлишковою масою тіла, так і ожирінням, лептин перевищував значення чоловіків, в яких він залежав від маси тіла. У жінок зафіксовані прямі зв'язки вмісту лептину з сечовою кислотою (τ=0,30, p=0,01) та СРП (τ=0,50, p=0,03).

Ключові слова: артеріальна гіпертензія, маса тіла, сечова кислота, лептин, С-реактивний протеїн.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Наукова робота проведена у рамках науково-дослідної роботи «Метаболічні

предиктори перебігу хвороб внутрішніх органів на фоні ожиріння та їх прогностичне значення», № державної реєстрації 0107U001050.

Вступ. Поєднання есенціальної артеріальної гіпертензії (ЕАГ) (гіпертонічної хвороби), II стадії з ожирінням (ОЖ) чи надлишковою масою тіла (НМТ) найбільш часто зустрічається у щоденній практиці сімейного лікаря, терапевта, ендокринолога. Продовжується вивчення ролі величини індексу маси тіла (ІМТ) пацієнтів для визначення різних ризиків [1;2]. Предиктори прогресування серцево-судинних хвороб активно вивчаються впродовж останніх років, причому вивчення нових факторів кардіоваскулярного ризику, зокрема, метаболічних, включно з сечовою кислотою (СК) та лептином (Л) є пріоритетним напрямком сучасної кардіології. Відомо, що жирова тканина продукує адипокінів (adipose derived hormones), серед яких одним з найважливіших є Л, який приймає участь у регуляції симпатичного тонусу та артеріального тиску [3]. Гіперурикемія (ГУ), включно з безсимптомною, розглядається як незалежний від традиційних фактор ризику АГ та самостійний предиктор кардіоваскулярної захворюваності та смертності. Поєднання метаболічних факторів кардіоваскулярного ризику у пацієнтів з ЕАГ на тлі ОЖ чи НМТ, часто в асоціації зі змінами ліпідного обміну, може збільшувати їх несприятливі впливи. Зокрема, метаболічні маркери пояснюють приблизно половину несприятливого впливу високого ІМТ на перебіг ішемічної хвороби серця, тоді як роль запальних та протромботичних біомаркерів значно менша [4]. Тому втручання, що знижують метаболічні фактори ризику, можуть зменшити несприятливий ефект ОЖ на кардіоваскулярні хвороби.

Мета роботи: вивчити рівні СК, показники функції нирок, параметри ліпідного метаболізму, вуглеводного обміну, системного запалення та лептину, у пацієнтів з ЕАГ II стадії залежно від маси тіла та статі.

Матеріал та методи дослідження. Обстежено 103 пацієнти з ЕАГ, які склали групу дослідження (ГД): 55 чоловіків (53,4 %) віком 47,1±1,7 років, з них 41 особа з ОЖ 1 ступеня, з індексом маси тіла (ІМТ) 30–34,9 кг/м^2 та 14 осіб з НМТ, (ІМТ 25-29,9 кг/м$^{2)}$, та 48 жінок (46,6 %), віком 52,9±1,8 років, з них з ОЖ 1 ступеня 28 осіб, з НМТ 20 осіб. Для порівняння і контролю було створено три повністю співставних групи з 55 осіб: до ГП1 включено 20 пацієнтів з ЕАГ та нормальною масою тіла, співставних з ГД за віком; до ГП2 включено 15 осіб без ЕАГ, з НМТ чи ОЖ; до ГК включено 20 практично здорових осіб.

Проведені обов'язкові дослідження згідно наказу МОЗ України № 436, з антропометрією (зріст, обводи талії (ОТ) та стегон (ОС), маса тіла). Вираховувались співвідношення ОТ/ОС та індекс маси тіла (ІМТ). Концентрацію загального холестерину (ХС) вимірювали за допомогою набору Liquick Cor-CHOL, тригліцеридів (ТГ) – Liquick Cor-TG (CORMAY, Польща), холестерину ліпопротеїнів високої щільності (ХС-ЛВЩ) – фірми BioSystems Reagents&Instruments (Іспанія). Вміст холестерину ліпопротеїнів дуже низької щільності (ХС-ЛДНЩ) вираховувався за відношенням ТГ/2,18, холестерину ліпопротеїнів низької щільності (ХС-ЛНЩ) – за W.T. Friedewald et al., коефіцієнт атерогенності (КА) – за А.Н. Клімовим. Глюкозу крові натще визначали набором Liquick Cor-GLUCOSE (CORMAY, Польща), високочутливий СРП – імуноферментним тестом UBI MAGIWEL CRP Quantitative Labsystem (США); СК сироватки крові – набором Liquick Cor-UA (CORMAY, Польща) колориметричним ензиматичним методом; рівень Л – ензимозв'язаним імуносорбентним аналізом набором EIA-2395 ELISA (Німеччина). Розраховували швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) за D.Cockcroft та M.Gault (1976) та за рекомендацією MDRD.

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.

Опрацювання результатів проводили програмою «Statistica for Windows 10.0» (Statsoft, USA). Показники порівнювали критерієм Манн–Вітні (рівень істотності $p<0,05$) та подавали як медіану [нижній–верхній квартилі], кореляційні зв'язки порівнювали за критерієм т Кендала.

Результати дослідження. У пацієнтів ГД, на відміну від ГП1, був вищим вміст креатиніну (85,95 [80,3;100,2] проти 80,20[67,4;81,0] мкмоль/л, $p<0,05$) та нижчою ШКФ (70,5[68,0;80,0)] проти 94,0 [88,0;106,0] мл/хв/1,73 м^2, $p<0,05$). Порівняно з пацієнтами ГП2 з ОЖ, була також нижчою ШКФ (70,5 [68,0;80,0)] проти 120,0 [102,0; 116,0)] мл/хв/1,73м^2, $p<0,05$) та вищим вміст ХС-ЛДНЩ (0,75[0,66;1,08] проти 0,53 [0,68; 1,14] ммоль/л, $p<0,05$). У ГД був вищим, ніж у ГК, вміст СК (335,25[253,3;426,85] проти 250,40[180,2;290,22] мкмоль/л, $p<0,05$), нижчою ШКФ (70,5[68,0;80,0)] проти 124,0[108,0;116,0)] мл/хв/1,73м^2, $p<0,05$) та вищими вміст ТГ (1,63 [1,19;2,57] проти 1,22[1,16;1,90] ммоль/л, $p<0,05$), СРП (1,98[0,76;4,30] проти 1,03[0,96;1,20] мг/л, $p<0,05$) та вищий вміст ХС-ЛДНЩ (0,75[0,66;1,08] проти 0,33 [0,68; 1,14] ммоль/л, $p<0,05$). Отже,

пацієнти з ЕАГ, поєднаною з ОЖ чи НМТ, характеризувалися пригніченням фільтраційної функції нирок зі зниженням ШКФ, що супроводжувалося підвищенням СК, дисліпідемією та активацією запалення за СРП.

За умов ОЖ були вищими, ніж за умов НМТ, рівень СК (364,1[284,1;446,0] проти 290,5 [207,6;337,9] мкмоль/л, p=0,0001) та СРП (2,35 [0,93;5,48] проти 1,21[0,71;2,76] мг/л, p=0,01). Це супроводжувалось нижчим вмістом ХС-ЛВЩ (1,19 [1,03;1,52] проти 1,59 [1,31; 1,91] ммоль/л, p=0,0001), та, відповідно, вищими значеннями ХС-ЛДНЩ та КА (0,79[0,61;1,26] проти 0,57 [0,48; 0,915] ммоль/л, p=0,03 та 3,14[2,20;4,33] проти 2,75 [1,97;43,55] ум. од., p=0,04). У 14,7 % хворих з НМТ спостерігалась гіперурикемія (ГУ), проте вона значно частіше виявлялась у хворих з ОЖ – 39,1 % (p=0,01). Вміст СРП перевищував 5,0 мг/л тільки у 2,9 % пацієнтів з НМТ, тоді як за умов ОЖ – у 14,5 % (p=0,01) хворих**.** Отже, у пацієнтів з ЕАГ, поєднаною з ОЖ, спостерігалися істотно вищі, ніж за умов НМТ, рівні СК, СРП та проатерогенна дисліпідемія.

Виявлені певні статеві особливості. Так, у чоловіків у ГД був істотно вищим, ніж у жінок, вміст СК та ШКФ (**табл. 1**).

Таблиця 1 – Сечова кислота, показники функції нирок та ліпідного обміну залежно від статі

Показник, одиниці	Чоловіки, n=55	Жінки, n=48	p
СК, мкмоль/л	379,5 [332,6; 446,0]	273,4 [219,9; 327,5]	0,0004
ШКФ, мл/хв/1,73м^2	83,0 [76,0; 92,0]	62,0 [61,0; 71,0]	0,001
ТГ, ммоль/л	1,86 [1,34; 3,04]	1,48 [1,08; 1,96]	0,009
ХС-ЛВЩ, ммоль/л	1,19 [0,99; 1,47]	1,50 [1,14; 1,88]	0,002
ХС-ЛДНЩ, ммоль/л	0,90 [0,61; 1,35]	0,69 [0,50; 0,90]	0,01
КА, ум. од.	3,17 [2,59; 4,54]	2,73 [1,93; 3,54]	0,04

Враховуючи, що тривалість ЕАГ у чоловіків та жінок істотно не розрізнялась (8,2±1,4 та 8,8±1,2 років, p>0,05), це може свідчити про гірший функціональний стан нирок у жінок. У чоловіків ГД спостерігались істотно вищі рівні ТГ, КА, ХС-ЛДНЩ та нижчий рівень ХС-ЛВЩ. Отже, дисліпідемія, як і гіперурикемія, були більш виражені у чоловіків на тлі кращої функції нирок.

Вивчення параметрів одночасно з урахуванням статі та маси тіла показало, що у чоловіків з ОЖ був істотно вищим, ніж за умов НМТ, рівень СК, що супроводжувалось істотно нижчими рівнями ХС-ЛВЩ (**табл. 2**). У 14,3 % чоловіків з НМТ спостерігалась ГУ, тоді як у пацієнтів з ОЖ – 43,1%, p=0,009. Рівень СРП перевищував 5,0 мг/л тільки в 7,2 % при НМТ та істотно частіше за умов ОЖ (20,6 %, p = 0,01). Отже, у чоловіків за умов ОЖ, порівняно з НМТ, діагностовано вищий рівень урикемії, який асоціювався з дисліпідемією та частішим підвищеним вмістом СРП.

Таблиця 2 – Сечова кислота та показники ліпідного обміну у чоловіків з НМТ та ожирінням

Показники, одиниці	Надлишкова маса тіла, n=14	Ожиріння, n=41	p
СК, мкмоль/л	337,9 [285,5; 366,3]	400,2 [353,8; 458,3]	0,007
ХС-ЛВЩ, ммоль/л	1,53 [1,34;1,88]	1,12 [0,93; 1,37]	0,007
ХС-ЛДНЩ, ммоль/л	0,59 [0,48; 0,95]	0,98 [0,74; 1,44]	0,04

У жінок з ОЖ також був вищим, ніж за умов НМТ, рівень СК, а ШКФ була істотно нижчою (**табл. 3**), що супроводжувалося вищим вмістом СРП. У 15,0 % жінок з НМТ спостерігалась ГУ, проте значно частіше вона виявлялась у жінок з ОЖ – 32,1 %, p=0,01. Рівень СРП перевищував норму тільки за умов ОЖ у 10,7 % жінок. Отже, у жінок за умов ОЖ, на відміну від НМТ, встановлений вищий рівень урикемії, зниження ШКФ, частіше збільшення вмісту СРП.

Таблиця 3 – Істотні відмінності у метаболічних маркерах у жінок з НМТ та ожирінням

Показник, одиниці	Надлишкова маса тіла, n=20	Ожиріння, n=28	p
СК, мкмоль/л	236,25 [190,7; 309,4]	284,1 [240,0; 355,0]	0,04
ШКФ, мл/хв/1,73м^2	74,0 [66,0; 86,0]	63,0 [62,0; 74,0]	0,04
СРП, мг/л	1,66 [0,71; 3,39]	3,10 [1,40; 5,50]	0,04

Вміст СК мав дещо різні кореляції залежно від маси тіла. Так, у чоловіків з НМТ встановлений обернений кореляційний зв'язок між рівнем СК та вмістом ХС-ЛВЩ, а також прямі кореляції з віком та ІМТ (**табл. 4**). За умов ОЖ виявлені прямі кореляційні зв'язки з антропометричними показниками (маса тіла, ІМТ, ОТ та ОС) та вмістом СРП.

У жінок за умов НМТ рівень СК був прямо пропорційним віку, ОТ/ОС, КА та ТГ (**табл. 5**). При ОЖ СК прямо корелювала з віком та основними антропометричними показниками, СРП, креатиніном та ШКФ.

Таблиця 4 – Істотні кореляції рівня сечової кислоти у чоловіків з надлишковою масою тіла та ожирінням

ІМТ	Другий показник зв'язку	т	p
25,0 - 29,9	Вік	0,52	0,01
	ІМТ	0,44	0,03
	ХС-ЛВЩ	– 0,22	0,04
≥ 30,0	Маса тіла	0,27	0,02
	ІМТ	0,25	0,02
	ОТ	0,42	0,009
	ОС	0,33	0,009
	СРП	0,72	0,004

Таблиця 5 – Істотні кореляції рівня сечової кислоти у жінок з надлишковою масою тіла та ожирінням

ІМТ	Другий показник зв'язку	т	p
25,0 - 29,9	Вік	0,43	0,005
	ОТ/ОС	0,31	0,04
	КА	0,36	0,02
	ТГ	0,32	0,04
≥ 30,0	Вік	0,32	0,002
	Маса тіла	0,34	0,001
	ІМТ	0,36	0,002
	ОТ	0,69	0,002
	ОТ/ОС	0,45	0,001
	СРП	0,22	0,04
	Креатинін	0,56	0,01
	ШКФ	– 0,55	0,01

Вивчення рівню лептину показало, що його вміст був істотно вищим в ГД, ніж у ГП1 та ГК (**табл. 6**). Загалом, у ГД гіперлептинемія виявлена у 64,7 %, нормолептинемія – у 20,6%, а гіполептинемія у 14,7%. У ГП1 гіперлептинемія встановлена в 5% пацієнтів, нормолептинемія – у 95%, у ГП2 – у 40,0% гіперлептинемія, нормолептинемія – у 60,0%, у ГК – у 100% нормолептинемія. Отже, гіперлептинемія характерна для пацієнтів ГД та ГП2, з ОЖ.

Таблиця 6 – Вміст лептину у пацієнтів групи дослідження, груп порівняння та контролю (нг/мл)

Група	n	Медіана	Нижній – верхній квартилі
ГД	68	$15,5^{1;2}$	6,9; 29,2
ГП1	20	$8,5^{1}$	5,9; 10.2
ГП2	15	14,8	6,4; 30,2
ГК	20	$8,9^{2}$	6,2; 9,2

Примітка: ^{1,2} – розбіжність істотна (p<0,05).

Встановлено, що у хворих на ГХ з ОЖ вміст Л був вищим, ніж за умов НМТ. Рівень Л був істотно вищим у жінок, ніж у чоловіків, що відповідає нормам за статтю (**табл. 7**).

Таблиця 7 – Вміст лептину у пацієнтів групи дослідження залежно від маси тіла та статі (нг/мл)

НМТ	ОЖ	Чоловіки	Жінки
12,8 (2,7 - 89,7) [6,4; 30,2]^{2}	17,4 (5,1 - 69,0) [10,4; 31,6]^{2}	12,7 (3,1 - 46,2) [6,5; 20,4]^{1}	30,0 (12,8 - 89,7) [20,4; 40,7]^{1}

Примітки: розбіжність істотна (p < 0,05) між ^{1} – чоловіками та жінками, ^{2} – хворими з НМТ та ОЖ.

Вивчались особливості вмісту лептину у пацієнтів ГД залежно від статі з урахуванням маси тіла (**табл. 8**). У чоловіків з ОЖ вміст Л був істотно вищим, ніж за умов НМТ (p=0,03), у жінок ця різниця була неістотною. Серед жінок незалежно від ІМТ вміст Л був вищим, ніж у чоловіків з НМТ (p=0,02) та з ОЖ (p=0,04). Вміст Л перевищував норму в 40,0 % чоловіків з НМТ та у 83,3 % з ОЖ (p=0,01); у 60,0 % жінок з НМТ та 73,7 % жінок з ОЖ (p>0,05). Отже, тільки в чоловіків вміст Л залежав від маси тіла. У жінок як за умов НМТ, так і ОЖ, вміст Л був вищим, ніж у чоловіків.

Таблиця 8 – Гендерні особливості вмісту лептину у пацієнтів групи дослідження за умов різної маси тіла (нг/мл)

Чоловіки		Жінки	
НМТ	ОЖ	НМТ	ОЖ
8,5 (3,2 - 22,3) [4,8; 12,8]$^{1;2}$	15,0 (2,9 - 46,2) [7,3; 26,3]$^{1;3}$	20,5 (2,7 - 89,7) [9,7; 39,0]^{2}	22,7 (5,1 - 69,0) [15,9; 40,5]^{3}

Примітки: розбіжність істотна (p < 0,05) між: ^{1} – чоловіками з НМТ та ОЖ, ^{2} – чоловіками та жінками з НМТ, ^{3} – чоловіками та жінками з ОЖ.

Вивчались особливості кореляційних зв'язків рівнів лептину з врахуванням статі. Тільки у жінок зафіксовані прямі істотні зв'язки вмісту Л з СК (т=0,30, p=0,01), що вказує на асоціацію між гормоном жирової тканини Л та пуриновим обміном, а пряма кореляція між Л та СРП (т=0,50, p=0,03) вказує на активацію системного неспецифічного запалення за умов зростання лептинемії.

Обговорення отриманих результатів. У проведеному дослідженні встановлено рівні і зв'язки кардіометаболічних факторів ризику у пацієнтів з ЕАГ у поєднанні з ОЖ чи НМТ та виявлено їх особливості у чоловіків та жінок. Так, за умов поєднання ЕАГ та ОЖ спостерігалися вищі, ніж за умов НМТ, рівні СК (p=0,0001) та СРП (p=0,01), що може підтверджувати описану активацію синдрому запалення за умов безсимптомної ГУ [5]. Вища урикемія, крім того, супроводжувалась проатерогенною дисліпідемією, яка діагностувалась за нижчим за умов ОЖ вмістом ХС-ЛВЩ (p=0,0001), та, відповідно, вищими значеннями ХС-ЛДНЩ (p=0,03) та КА (p=0,04). Здатність уратів сприяти запаленню

зумовлює зв'язок СК з кардіоваскулярними хворобами [5, 6]. Крім того, з ознаками системного запалення, зокрема підвищеним вмістом СРП, асоціюється прогресування ЕАГ, причому СРП прямо і незалежно від інших факторів серцево-судинного ризику корелює з рівнем артеріального тиску [7]. Описано також, що зі зростанням рівня СК збільшується кількість метаболічних порушень, виникає ендотеліальна дисфункція [8, 9].

Виявлені певні статеві особливості. Так, у чоловіків був вищим, ніж у жінок, вміст СК, вища ШКФ, вищі рівні ТГ, КА, ХС-ЛДНЩ та нижчий рівень ХС-ЛВЩ. Враховуючи, що тривалість ЕАГ у чоловіків та жінок істотно не розрізнялась (8,2±1,4 та 8,8±1,2 років, p>0,05), це може свідчити про гірший функціональний стан нирок у жінок. Отже, дисліпідемія, як і гіперурикемія, були більш виражені у чоловіків на тлі кращої функції нирок. Було описано [10], що рівень СРП вище 1 мг/л у хворих на ЕАГ незалежно асоціювався зі зниженням ШКФ. За нашими даними, для пацієнтів з ОЖ, незалежно від статі, був характерний вищий рівень урикемії, частіше збільшення вмісту СРП, причому у чоловіків в сполученні з дисліпідемією, а в жінок – зі зниженням ШКФ.

Незалежно від статі, за умов ОЖ, порівняно з НМТ, у пацієнтів з ЕАГ виявлені більш численні кореляційні зв'язки СК з антропометричними показниками (маса тіла, ІМТ, ОТ та ОС), що також було визначено у роботі [11]. Причому у жінок як з ОЖ, так і з НМТ, рівень СК прямо корелював з показником ОТ/ОС, що вказує на асоціацію ГУ з абдомінальним типом ОЖ. Прямі кореляції СК з ІМТ, ОТ та ОТ/ОС були також описані у хворих з метаболічним синдромом [12].

Встановлено, що гіперлептинемія була характерна для пацієнтів при поєднанні ЕАГ з ОЖ чи у ГП2, в осіб з ОЖ. Було встановлено, що у хворих з ЕАГ та ОЖ, вміст Л був вищим, ніж за умов НМТ, а у жінок був істотно вищим, ніж у чоловіків, що відповідає даним літератури [13]. Автор вказує, що найбільша активність Л спостерігалась у гіпертензивних жінок з абдомінальним ОЖ, у чоловіків така закономірність була відсутня.

Тільки у жінок нами зафіксовані прямі істотні зв'язки вмісту Л з СК (τ=0,30, p=0,01), що вказує на асоціацію між гормоном жирової тканини Л та пуриновим обміном. Такий зв'язок був описаний в роботі [14]. Гіпертензивний ефект Л посилюється за умов ендотеліальної дисфункції [15], яка може виникати на тлі притаманої пацієнтам з ОЖ гіперурикемії [8, 9]. Пряма кореляція між Л та СРП (τ=0,50, p=0,03) вказує на активацію системного неспецифічного запалення за умов зростання лептинемії. Подібна кореляція Л з СРП (τ=0,26, p=0,005) була описана у пацієнтів з ІХС та цукровим діабетом і підтверджувала зв'язок Л з активністю системного запалення [16]. Виявлення метаболічних та прозапальних факторів кардіоваскулярного ризику, з оцінкою гендерних особливостей, дозволяє виокремити пацієнтів, що потребують активних лікувально-профілактичних заходів з можливим впливом на несприятливі чинники, які підлягають модифікації.

Висновки

1. Пацієнти з ЕАГ, поєднаною з ОЖ чи НМТ, характеризуються порушенням функції нирок, підвищенням вмісту СК, креатиніну, дисліпідемією та активацією запалення за СРП.
2. За умов ОЖ, рівні СК, СРП та проатерогенні маркери вищі, ніж за умов НМТ.
3. У чоловіків урикемія та СРП асоціюються з дисліпідемією, а в жінок зі зниженням функції нирок.
4. У чоловіків вміст лептину залежав від маси тіла; у жінок за умов і НМТ, і ОЖ, вміст лептину був вищим, ніж у чоловіків, та корелював з урикемією та вмістом СРП.

Перспективи подальших досліджень. В подальшому планується встановлення взаємозв'язків між метаболічними та прозапальними чинниками кардіоваскулярного ризику, адипокінами у пацієнтів з ЕАГ у поєднанні з ОЖ чи НМТ, для підвищення ефективності діагностики, лікарської тактики та прогнозування перебігу хвороби.

References

1. Flegal KM, Kit BK, Graubard BI. Body Mass Index Categories in Observational Studies of Weight and Risk of Death. *Am J Epidemiol.* 2014; 180(3): 288–96. PMID: 24893710. PMCID: PMC4732880. doi: 10. 1093/aje/kwu111
2. Barnes A. Overweight versus Obese: Different Risk and Different Management. *Tex Heart Inst J.* 2015; 42(3): 237–8. PMID: 26175636. PMCID: PMC4473617. doi: 10.14503/THIJ-15-5096
3. Tsai JP. The association of serum leptin levels with metabolic diseases. *Tzu Chi Med J.* 2017; 29(4): 192–6. PMID: 29296046. PMCID: PMC5740690. doi: 10.4103/tcmj.tcmj_123_17
4. Lu Y, Hajifathalian K, Rimm EB, Ezzaty M, Danaei G. Mediators of the Effect of Body Mass Index on Coronary Heart Disease: Decomposing Direct and Indirect Effects. *Epidemiology* 2015; 26(2): 153–62. PMID: 25643095. doi: 10.1097/EDE.0000000000000234
5. Bespalova ID, Kalyuzhyn VV, Medyantsev YuA. Bessimptomnaya giperurikemiya kak komponent metabolicheskogo sindroma [Asymptomatic hyperuricemia as a component of the metabolic syndrome]. *Byulleten' sibirskoy meditsiny* 2012; 3: 14–7. [Russian] doi: 10.20538/1682-0363-2012-3-14-17

6. Kang DH, Park SK, Lee IK, Johnson RJ. Uric acid induced C-reactive protein expression: implication on cell proliferation and nitric oxide production of human vascular cells. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16(12): 3553–3562. PMID: 16251237. DOI: 10.1681/ASN.2005050572
7. Boss CJ. Is a hypertension an inflammatory process? *Cur Pharm Des.* 2006; 12(13): 1623–35. PMID: 16729874. DOI: 10.2174/138161206776843313
8. Tomiyama H, Higashi Y, Takase B, Node K, Sata M, Inoue T [et al.] Relationships among hyperuricemia, metabolic syndrome and endothelian function. *Am J Hypertens.* 2011; 24(7): 770–4. PMID: 21490690. DOI: 10.1038/ajh.2011.55
9. Lee JM, Kim HC, Cho HM, Oh SM, Choi DP, Suh I. Association between serum uric acid level and metabolic syndrome. *J Prev Med Public Health.* 2012; 45(3): 181–7. PMID: 22712045. PMCID: PMC3374968. DOI: 10.3961/jpmph.2012.45.3.181
10. Iwashima Y, Horio T, Kamide K, Rakuqi H, Ogihara T, Kawano Y. Uric acid, left ventricular mass index, and risk of cardiovascular disease in essential hypertension. *Hypertension* 2006; 47(2): 195–202. PMID: 16380520. DOI: 10.1161/01/HYP.0000200033.14574.14
11. Bek NS. Metabolichni faktory kardiovaskulyarnoho ryzyku u khvorykh na hypertonichnu khvorobu na foni nadmirnoyi masy tila ta ozhyrinnya [Metabolic factors of cardiovascular risk in patients with hypertension on the background of overweight and obesity]. *Aktual'ni problemy suchasnoyi medytsyny: Visnyk Ukr med stomat akademii (Poltava).* 2012; 12(3): 12–5. [Ukrainian]
12. Puig JG, Martinez MA. Hyperuricemia, gout and metabolic syndrome *Curr Opin Rheumatol.* 2008; 20(2): 187–91. PMID: 18349749. DOI: 10/1097/BOR.0b013e3282f4b1ed
13. Pytets'ka NI, Koval'ova OM. Henderni osoblyvosti aktyvnosti leptynu u khvorykh na arterial'nu hipertenziyu [Gender features of leptin activity in patients with arterial hypertension]. *Klin ta eksperyment patolohiya.* 2011; 2(2): 82–5. [Ukrainian]
14. Bedir A, Topbas M, Tanyeri F, Alvur M, Arik N. Leptin might be a regulator of serum uric acid concentration in humans *Jpn Heart J.* 2003; 44(4): 527–36. PMID: 12906034. DOI: 10.1536/jhj.44.527
15. Korda M, Kubant R, Patton S, Malinski T. Leptin-induced endothelial dysfunction in obesity *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2008; 295(4): 1514–21. PMID: 18689498. PMCID: PMC2593507. DOI: 10.1152/ajpheart.00479.2008
16. Serkova VK, Kobrinchuk YL, Romanova VA. Leptin u bol'nykh ishemicheskoy bolezn'yu serdtsa v sochetanii s sakharnym diabetom [Leptin in patients with coronary heart disease in combination with diabetes mellitus]. *Ukrainian Cardiolog J.* 2011; 3: 19–23. [Ukrainian]

УДК 616.12-008.331.1-06:616.12]-056.52-055-084

ОСОБЕННОСТИ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ КАРДИОВАСКУЛЯРНОГО РИСКА У ПАЦИЕНТОВ С ЭССЕНЦИАЛЬНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ МАССЫ ТЕЛА И ПОЛА

Бек Н. С., Радченко Е. М., Оленич Л. В.

Резюме. В статье представлены результаты исследования, посвященного изучению особенностей метаболических факторов кардиоваскулярного риска у пациентов с эссенциальной артериальной гипертензией в зависимости от массы тела и пола. Было обследовано 103 пациентов с эссенциальной артериальной гипертензией и 55 человек групп сравнения и контроля; проведено обследование согласно приказа № 436, антропометрия; определено содержание мочевой кислоты сыворотки крови, лептина, липидограмма.

Установлено, что пациенты с эссенциальной артериальной гипертензией, в сочетании с ожирением или избыточной массой тела, характеризовались нарушением функции почек, со снижением скорости клубочковой фильтрации, высшими уровнями мочевой кислоты, креатинина, дислипидемией, высшим содержанием С-реактивного протеина, как показателя системного воспаления. При сочетании эссенциальной артериальной гипертензией с ожирением были более высокими, чем при избыточной массой тела, уровни мочевой кислоты (364,1[284,1;446,0] против 290,5[207,6;337,9] мкмоль/л, p=0,0001), С-реактивного протеина (2,35[0,93;5,48] против 1,21[0,71;2,76] мг/л, p=0,01) и проатерогенная дислипидемия. У мужчин были более высокими, чем у женщин, уровни триглицеридов (1,8[1,34;3,04] против 1,48[1,08;1,96] ммоль/л, p=0,009), холестерина липопротеинов очень низкой плотности (0,90[0,61;1,35] против 0,69 [0,50;0,90] ммоль/л, p=0,01), более низкий уровень холестерина липопротеинов высокой плотности (1,19 [0,99;1,47] против 1,50[1,14;1,88] ммоль/л, p=0,002), что обусловило увеличение коэффициента атерогенности. Дислипидемия, как и гиперурикемия, чаще наблюдалась у мужчин, на фоне лучшей, чем у женщин, функции почек.

Диагностировано, что независимо от пола при ожирении, по сравнению с избыточной массой тела, был более высокий уровень урикемии: у мужчин (400,2[353,8;458,3] против 337,9[285,5;366,3] мкмоль/л, p=0,007), что сопровождалось дислипидемией; у женщин с ожирением более высокий уровень урикемии

(284,1,1 [240,0;3550] против 236,25[190,7;309,4] мкмоль/л, p=0,04) сопровождался снижением скорости клубочковой фильтрации (63,0[62,0;74,0] против 74,0[66,0;86,0] мл/мин./1,73м^2, p=0,04) и увеличением содержания С-реактивного протеина. У мужчин и женщин с ожирением выявлены прямые корреляционные связи между содержанием мочевой кислоты и С-реактивного протеина, а также антропометрическими показателями (масса тела, индекс массы тела, окружности талии и бедер). У женщин выявлены также прямые связи мочевой кислоты с креатинином и обратная связь со скоростью клубочковой фильтрации.

Установлено, что у пациентов с эссенциальной артериальной гипертензией и ожирением содержание лептина было более высоким, чем при избыточной массе тела. У женщин как при избыточной массе тела, так и с ожирением, лептин превышал значения мужчин, у которых он зависел от массы тела. У женщин зафиксированы прямые связи содержания лептина с мочевой кислотой (т=0,30, p=0,01) и С-реактивного протеина (т=0,50, p=0,03).

Ключевые слова: артериальная гипертензия, масса тела, мочевая кислота, лептин, С-реактивный протеин.

UDC 616.12-008.331.1-06:616.12]-056.52-055-084

Peculiarities of Metabolic Factors of Cardiovascular Risk in Essential Hypertension Patients depending on Body Weight and Gender

Bek N. S., Radchenko O. M., Olenych L. V.

Abstract. The article presents the results of the study on the features of metabolic factors of cardiovascular risk in patients with essential arterial hypertension depending on body weight and gender.

Material and methods. The study included 103 essential arterial hypertension patients and 55 patients in the comparison and control groups. In addition to the general examination prescribed by order No. 436, the survey included also anthropometry, testing the levels of uric acid in serum and leptin, and lipidogram.

Results and discussion. The study results showed that in general, patients with essential arterial hypertension had it combined with obesity or overweight presented with impaired renal function, with a decrease in the glomerular filtration rate, which was accompanied by higher levels of uric acid and creatinine, dyslipidaemia and higher levels of C-reactive protein as an indicator of systemic inflammation. In particular, in case of essential arterial hypertension combined with obesity, there were observed significantly higher levels of uric acid and C-reactive protein and proatherogenic dyslipidaemia, in contrast to overweight. Certain gender differences were found: men had higher levels of triglycerides and very low density lipoprotein cholesterol and lower levels of high density lipoprotein cholesterol than women, which caused an increase in the atherogenic index. Both dyslipidaemia and hyperuricemia were more commonly observed in men, who had better kidney function than women.

Regardless of gender, in case of obesity, higher levels of uricemia were diagnosed as compared to overweight. In men it was accompanied by dyslipidaemia; in women with obesity, higher uricemia was accompanied by a decrease in glomerular filtration rate and an increase in C-reactive protein levels. We found direct correlations between uric acid and PSA levels and anthropometric indicators (body weight, body mass index, waist and thigh circumferences) both in men and in women with obesity. We also revealed a direct correlation of uric acid with C-reactive protein and creatinine and an inverse correlation with glomerular filtration rate.

Conclusion. The obtained results proved that in patients with essential arterial hypertension and obesity, leptin levels were higher than in the case of overweight. In women, both in terms of overweight and obesity, leptin levels exceeded the values in men in whom it depended on the body weight. We observed direct significant associations of leptin levels with uric acid and C-reactive protein in women.

Keywords: hypertension, body weight, uric acid, leptin, C-reactive 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 28.07.2019 р.
Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs05.01.103
УДК 617.586.2-001-035.7-06

Бодня А. И., Сухин Ю. В.

ОШИБКИ И ОСЛОЖНЕНИЯ ПРИ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ С ПОВРЕЖДЕНИЯМИ ЗАДНЕГО ОТДЕЛА СТОПЫ

Одесский национальный медицинский университет, Украина

alex0509@ukr.net

Риск возникновения осложнений при лечении повреждений заднего отдела стопы остается достаточно высоким, поэтому порождает массу противоречий и, как следствие, научных исследований и разработок, направленных на предупреждение ошибок и развитие осложнений.

Цель – изучить структуру ошибок и осложнений, возникших при лечении больных с повреждениями заднего отдела стопы, а также наметить пути их устранения.

Проведен ретроспективный анализ 167 пациентов с повреждениями костей заднего отдела стопы. Выявлены все осложнения, которые возникли в процессе лечения переломов пяточной кости у 124 мужчин и 29 женщин (средний возраст – 41,2±11,7 лет), среди переломов таранной кости – у 11 мужчин и 3 женщин (средний возраст – 39,7±24,2 лет). У всех пострадавших консервативное лечение применялось в 107 (57,23 %) случаях (гипсовая повязка без репозиции – 36, ручная репозиция – 71), оперативное лечение в 80 (42,77 %) – погружной остеосинтез (18), чрескостный (22) и комбинированный (31).

Анализ неблагоприятных исходов показал, что абсолютное большинство осложнений возникло на разных этапах оказания медицинской помощи в результате врачебных ошибок лечебно-организационного (8,6 %), диагностического (15,4 %), тактического (49,25 %) и технического (26,75 %) характера. Ошибки, выявленные в процессе лечения повреждений заднего отдела стопы, привели к развитию ранних (34,73 %) и поздних (65,27 %) осложнений, которые в 73,4 % случаях отмечены при консервативном лечении, при оперативном – в 26,6 %.

Наиболее важным фактором в лечении данной категории больных является квалификация врача, которая включает в себя опыт, принятие им рационального решения в каждом конкретном случае и предвидение развития возможных осложнений.

Ключевые слова: задний отдел стопы, переломы, ошибки, осложнения.

Связь работы с научными программами, планами, темами. Научная работа выполнена в соответствии с планом научно-исследовательских работ кафедры травматологии и ортопедии Одесского национального медицинского университета МЗ Украины «Оптимізація хірургічного лікування травм кінцівок та їх наслідків», № гос. регистрации 0117U007492, шифр 580/18-22.

Введение. Повреждения заднего отдела стопы (ЗОС), включающие таранную и пяточную кости, в структуре переломов костей скелета составляют около 2 %, но, несмотря на относительно невысокую частоту, являются серьезной проблемой современной травматологии и ортопедии. Актуальность данной проблемы заключается в преобладании (60-70 %) этих переломов среди всех переломов костей стопы, где тяжесть повреждений и недостаточно эффективное лечение являются основной причиной продолжительного (6-10 мес.) периода нетрудоспособности у 27,3 % пациентов и инвалидности – у 64 % [2, 3].

Столь высокий процент неблагоприятных исходов обусловлен развитием осложнений, вследствие допущенных ошибок в ряде случаев по разным причинам при лечении данной категории больных. Неоднозначность вопроса заключается также и в отсутствии унифицированного подхода к лечению, при котором предложенные методы закрытой репозиции не оправдывают себя и имеют ограниченные показания к их применению, а открытые оперативные вмешательства довольно травматичны и связаны с риском инфицирования [4, 6].

Лечение переломов костей ЗОС требует значительного опыта хирурга, индивидуально подобранной тактики лечения и полноценного оснащения, но все же осложнения не являются редкостью даже при соблюдении всех этих требований и могут появиться у пациента на разных этапах лечения [1]. Риск возникновения осложнений остается достаточно высоким, поэтому сложность оказания хирургической помощи при травме ЗОС порождает массу противоречий и, как следствие, необходимость научных исследований и разработок,

направленных на предупреждение ошибок и развитие осложнений.

Цель исследования – изучить структуру ошибок и осложнений, возникших при лечении больных с повреждениями ЗОС, а также наметить пути их устранения.

Материал и методы исследований. Исследование было проведено в период с 2009 по 2019 год на базе ГКБ № 11 в г. Одессе. Его участниками стали 167 пациентов, находившихся на стационарном лечении в травматологическом отделении № 1 с травмой ЗОС. Критерием включения в исследование были неблагоприятные исходы лечения у больных с изолированными переломами пяточной и таранной костей. Критериями исключения являлись: подтаранные вывихи стопы, отсутствие информации о наличии осложнений, а также все случаи краевых переломов, переломов без смещения, сочетающихся с повреждениями другой локализации или отказ от участия в исследовании. Выявлялись все осложнения, которые возникли в процессе лечения и отразились на отдаленных результатах лечения до 10 лет с момента травмы. Ретроспективно оценивали качество проведенных диагностических и лечебных мероприятий путем проведения анкетирования, контрольных личных осмотров, телефонных опросов и данных историй болезни, уделяя особое внимание соблюдению лечебно-тактических принципов – этапности и последовательности всех лечебных действий.

В зависимости от локализации и характера травмы пациенты распределились следующим образом: у 153 пациентов диагностирован 171 перелом пяточной кости (124 мужчины и 29 женщин, средний возраст – 41,2±11,7 лет), у 14 пациентов – 16 переломов таранной кости (11 мужчин и 3 женщины, средний возраст – 39,7±24,2 лет). Травмы в большинстве случаев получены в результате падение с высоты (88,4 %). Среди всех пострадавших консервативное лечение применялось в 107 (57,23 %) случаях, оперативное лечение различными методиками – в 80 (42,77 %).

Унилатеральные повреждения пяточной кости отмечены у 135 больных (правой – 72, левой – 63), билатеральные – у 18 (11,76 %). При оценке морфологии повреждений, определения тактики лечения, а также прогноза использовали наиболее популярные классификации. Дополнительно оценивали величину угла Böhler's и отклонения пяточного бугра. Внесуставные переломы пяточной кости отмечены в 22 (12,87 %) наблюдениях, внутрисуставные – в 149 (87,13 %). На основе рентгенологической классификации по P. Essex-Lopresti (1952) внутрисуставные переломы распределились следующим образом: язычковые переломы составили 76 (51 %) случаев, импресионные – 58 (38,93 %) и раздробленные – 15 (10,07 %). Согласно классификации R. Sanders (1992) на основе компьютерной томографии, все типы повреждений (II–IV) в процентном соотношении полностью совпадали с данными рентгенологического исследования. Открытые повреждения пяточной кости имели место у 9 (5,88 %) пострадавших.

Преобладали (61,4 %) консервативные методы лечения закрытых переломов – гипсовая повязка без репозиции 34 (32,38 %) наблюдения, ручная репозиция – 71 (67,62 %). Оперативные вмешательства применены в 38,6 % с использованием различных методик внутреннего и внешнего стабильно-функционального остеосинтеза. Так, в 6 случаях (9,08 %) была открытая репозиция и накостный остеосинтез различными пластинами по технологии, предложенной AO/ASIF, в 31 (46,97 %) – комбинированный остеосинтез по технологии, предложенной нами (репозиция по Westhues + аппарат наружной фиксации (АНФ), в 20 (30,3 %) – чрескостный остеосинтез разработанным нами устройством.

Лечение открытых переломов в зависимости от степени тяжести по Gustilo-Anderson (1976) включало первичную хирургическую обработку раны (ПХО) либо наложение вторичных швов в течение первой недели после операции. Ввиду своей простоты и скорости выполнения использовались средства репозиции и нестабильной внутренней фиксации спицами с дополнительной внешней гипсовой иммобилизацией в 5 (7,58 %) случаях, в 3 (4,55 %) – репозицию и фиксацию спицами не производили. В одном случае (1,52 %) выполнен чрескостный остеосинтез АНФ.

Переломы таранной кости у 12 больных были унилатеральными (правой – 4, левой – 8), билатеральные – у 2 (14,29 %). Тяжесть и вид всех повреждений определяли по классификации Marti & Veber (1978). Оценить характер смещения отломков и прогнозировать возможность развития асептического некроза при переломах шейки таранной кости позволила классификация L. Hawkins (1970) в модификации S. Canale & F. Kelly (1978). Согласно данной классификации с краевыми переломами (I тип) было 2 (12,5 %) пострадавших, шейки тарана (II тип) – 7 (43,75 %), его блока (III тип) – 3 (18,75 %), переломо-вывихами (IV тип) – 4 (25 %). При закрытых переломах шейки таранной кости в 2 (12,5%) наблюдениях применили чрескостный остеосинтез разработанным нами устройством, в 9 (56,25 %) – традиционная открытая репозиция и внутренняя фиксация винтами и/или спицами. Чаще (6 случаев) использовались передний (дорзальный) и переднемедиальный доступы – по

3, медиальный – 2, задний – 1. В 3 наблюдениях (18,75 %) переломы носили открытый характер, при которых осуществлялась малоинвазивная техника остеосинтеза – транскутанная фиксация таранной кости пучком спиц. Консервативное лечение проведено в 2 (12,5 %) случаях при краевых переломах без смещения.

Полученные в результате исследования данные обрабатывали с помощью программ "Microsoft Excel 2007" и "STATISTICA 10". Для всех показателей рассчитывали среднее значение и стандартное отклонение. При обработке результатов с небольшим распределением больных и подгрупп выборки в генеральной совокупности были применены непараметрические методы описательных статистик и сравнения качественных и количественных признаков.

Все процедуры, которые выполнялись в исследованиях с участием людей, были одобрены комитетом по вопросам биоэтики Одесского национального медицинского университета, который подтвердил, что материал и методы проведения научных исследований соответствовали приказу № 281 МЗ Украины от 01.11.2000 г.

Результаты исследования и их обсуждение. Детальное изучение причин, вызвавших нарушение функции ЗОС, позволило выявить ведущие ошибки, которые осложнили процесс восстановления и привели к ограничению функции поврежденной конечности. Учитывая основную цель нашей работы, остановимся на освещении только причинных факторов, связанных с врачебной деятельностью в процессе лечения больных, и на которые врач может непосредственно повлиять.

Анализ неблагоприятных исходов лечения пострадавших с переломами костей ЗОС показал, что все ошибки и осложнения возникли в результате как объективных, так и субъективных причин. На разных этапах оказания медицинской помощи выявлено абсолютное большинство осложнений в результате врачебных ошибок лечебно-организационного, диагностического, тактического и технического характера.

Среди лечебно-организационных (8,6 %) ошибок в оказании медицинской помощи пострадавшим с повреждениями ЗОС является, прежде всего, несвоевременное поступление пациентов в стационар и позднее выполнение оперативных вмешательств. Исходя из проведенного анализа, госпитализация пострадавших с закрытыми переломами пяточной кости проходила по различным причинам на 7-10 сутки с момента получения травмы. Отличие в доставке было среди пострадавших с переломами и переломо-вывихами таранной кости – первые часы и дни после травмы, при этом операции выполнены в первые сутки у половины из них, остальным – в сроки от 2 до 4 суток. Несмотря на потенциальную возможность выполнения репозиции и фиксации в первые сутки, а также в ближайшие дни после поступления, реализовать эту возможность не удавалось по организационным причинам у пациентов с повреждениями пяточной кости. Этим объясняется средняя длительность предоперационного периода в 10,9±2,7 дней.

К диагностическим ошибкам (15,4 %) мы отнесли недооценку клинических симптомов повреждений костей ЗОС при первичном осмотре больного, недостаточное рентгенологическое обследование или отказ от него, а также ошибки в интерпретации рентгенограмм. Поздняя диагностика также связана с ограниченным использованием методов визуализации повреждений: ультразвуковое исследование, артроскопия, компьютерная или магнитно-резонансная томография.

Наиболее типичной тактической ошибкой (49,25 %) был отказ от попытки репозиции отломков, при этом неустраненное смещение вело к трудностям дальнейшей полноценной коррекции отломков при лечении застарелых переломов. Также это было следствием игнорирования предоперационной подготовки стопы; неправильного выбора метода лечения; несоблюдения методики лечения; отказ от костной пластики при импрессионных переломах пяточной кости; необоснованная ранняя весовая нагрузка либо её позднее начало на поврежденную конечность; игнорирование ортопедических приспособлений и пренебрежение функциональным методом лечения в восстановительном периоде.

Технические ошибки (26,75 %), как правило, допускались хирургами при операции и в меньшей степени от причин, независящих от них, когда имели место тяжелые повреждения мягких и костных тканей с развитием инфекции при открытых переломах. Основными из них были: использование в качестве ургентной иммобилизации циркулярной гипсовой повязки, не рассечённой вдоль; неадекватное проведения ПХО раны при открытых повреждениях; мнение о том, что все виды остеосинтеза имеют право на существование, отсюда необоснованное расширение показаний к остеосинтезу; длительность выполнения и нерациональная оперативная техника хирургических доступов; неполное устранение смещения отломков при закрытой и открытой репозиции; стремление восстановить бугорно-суставной угол, игнорируя дисконгруэнтность суставных поверхностей подтаранного сустава. Далее, незнание деталей техники операции было следствием нарушения технологии использования АНФ, неизбежно отразившейся на качестве

репозиции отломков; неточное введение винтов и несоблюдение правил проведения спиц и стержней; нарушение сроков иммобилизации и послеоперационного ведения больных, а также невыполнение пациентами назначений врача по уходу за аппаратом в амбулаторных условиях.

Анализ данных литературы, архивного и нашего материала показал, что недостаточная квалификация врача в вопросах диагностики и лечения переломов костей ЗОС являлась основным источником высокой частоты допускаемых ошибок и, следовательно, плохих отдалённых результатов.

Тип и частота осложнений отличались в зависимости от локализации и характера повреждений костей ЗОС. При оценке результатов лечения среди ранних осложнений (34,73 %) учитывали: эпидермальные пузыри (фликтены); краевые некрозы кожи; послеоперационные воспалительные процессы мягких тканей различной степени тяжести (нагноение, остеомиелит) и вторичное смещение в ранние сроки (10-12 дней). При изучении структуры осложнений мы обратили внимание на то, что нами не выявлены случаи развития компартмент-синдрома, который по данным литературы встречается в 10 % случаев [2].

В нашем исследовании среди пациентов с закрытыми переломами пяточной кости краевой некроз кожи и инфекционные осложнения наблюдали в 10,61 % случаев (7 пациентов) после оперативного лечения. При этом у пациентов с открытыми переломами пяточной кости была выявлена высокая частота раневых осложнений и длительные сроки их лечения. Нагноение раны возникло в 2 наблюдениях из 9, краевой некроз послеоперационной раны в 4 из 6, глубокая раневая инфекция – в 1. Целенаправленный комплекс лечебно-профилактических мероприятий позволил устранить эти осложнения.

Многие авторы в печати отметили подобные проблемы возникновения глубоких некротических и инфекционных осложнений до 30% случаев, при которых не применялся погружной остеосинтез, но они привели к ампутации конечности в 8 % наблюдений [7, 12, 13].

В то же время иная тактика лечения продемонстрирована другими авторами, которые сообщают о лучших исходах при применении после открытых переломов и открытого остеосинтеза пяточной кости свободной мягкотканой пластики для решения проблемы дефекта мягких тканей в области ЗОС. Во всех наблюдениях инфекционные осложнения были купированы, заживление мягких тканей достигнуто в 88 % случаев [9, 10].

После некачественно выполненной внешней гипсовой иммобилизации отмечены фликтены при лечении переломов таранной кости в 4 (28,57 %) случаях, пяточной кости – в 32 (20,92 %).

Вторичное смещение отломков (38,03 %), как правило, выявляли в сроки не менее 2 недель после ручной репозиции пяточной кости. Повторных попыток улучшить положение отломков не предпринималось. Хотелось бы отметить, что при крайне низкой эффективности применения ручной репозиции, которая всего лишь несколько улучшала стояние отломков при устранении грубых смещений, наблюдали проседание задней суставной фасетки с потерей коррекции угла Böhler's, в среднем, 10,7±2,1° ($p>0,05$). Причиной этого осложнения, на наш взгляд, является ишемический некроз фрагментов кости в зоне повреждения, а также сила сокращения мышц стопы и голени.

Основную группу составили поздние осложнения (65,27 %), среди которых учитывали воспаление мягких тканей вокруг спиц и стержней, вторичное смещение в отдаленном периоде (1,5-2 месяца), трофические нарушения, контрактуры, деформации стопы, посттравматическое плоскостопие, аваскулярный некроз таранной кости, остеоартроз подтаранного и голеностопного суставов.

Невыполнение пациентами рекомендаций врача по уходу за аппаратом в амбулаторных условиях привело в 11,54 % случаев к явлениям воспаления вокруг спиц и стержней, которые были успешно купированы и не потребовали преждевременного демонтажа аппарата.

Частота вторичных смещений среди пациентов, оперируемых с применением комбинированного остеосинтеза, накостных пластин и чрескостного остеосинтеза составила 7,8 %. Во многих ситуациях качество достигнутой интраоперационной репозиции пяточной кости оказалось практически неизменным, утрата коррекции угла Böhler's, в среднем, составила 3,2±0,6° ($p>0,05$). Причиной этого осложнения являлось несоблюдение сроков иммобилизации и ранняя осевая нагрузка на повреждённую конечность.

Трофические нарушения (5,99 %) были связаны с развитием неврита пяточной ветви большеберцового нерва.

Контрактуры суставов и пальцев стопы наблюдались при обоих способах лечения, составив после консервативного лечения 38(36,2%) случаев и 8 (12,1 %) – после оперативного. Считаем, что они связаны с длительной фиксацией повреждённой конечности, развитием спаечного процесса в сухожильном влагалище либо блокирования костной мозолью, а также дефекты реабилитации в восстановительном периоде.

Неудавшаяся репозиция или её отсутствие, а также ранняя нагрузка неизбежно привели к

неправильному сращению пяточной кости, которое отмечено, в основном, при консервативном лечении – 63,82 %. Как следствие, не устранённое смещение отломков привело в большинстве случаев к развитию деформирующего артроза подтаранного сустава – 32,5 %, вызывающего болевой синдром. К ряду других осложнений отнесли: расширение пятки в поперечнике (41 пациент), деформации стопы (вальгусная – 14, варусная – 35), посттравматическое плоскостопие (29) и стеноз тенопероneального канала у 16 пациентов. За последние 10 лет артродез подтаранного сустава произведен 11 пациентам в сроки от 2 до 4 лет после травмы. Отметим, что частота его выполнения в нашем исследовании составила всего 10,48 %, что гораздо меньше, чем представлено в источниках литературы [5].

Несмотря на богатое кровоснабжение стопы, переломы таранной кости находятся в несоответствии с типом кровоснабжения и поэтому подвержены асептическому некрозу. Среди пациентов с переломами таранной кости на первый план вышли отдалённые осложнения в виде посттравматического остеоартроза голеностопного сустава различной степени выраженности в 5 наблюдениях (35,71 %), прежде всего, после её переломовывихов. Частичный аваскулярный некроз развился у 8 (57,14 %) пациентов после перелома блока таранной кости, зарегистрированным через 2 месяца после операции, с его последующим незначительным пролапсом и болевым синдромом. Реваскуляризация таранной кости подтверждена рентгенологически спустя 8–10 месяцев после травмы. Учитывая небольшое количество наших наблюдений, которые не вполне согласуются с данными литературы, мы не можем сделать вывод о частоте развития асептического некроза. Считаем, что наши результаты подтверждают правильность выбранной тактики лечения переломов данной локализации. При этом имеются публикации, связанные с реваскуляризацией таранной кости во время выполнения остеосинтеза, которые являются привлекательным, но малоизученным решением проблемы асептического некроза и травматического артроза [11].

Ошибки, выявленные в процессе лечения данных повреждений, привели к развитию осложнений, которые в 73,4 % случаях отмечены при консервативном лечении, при оперативном вмешательстве – в 26,6 %. Данные обследований свидетельствуют о том, что у одного больного было отмечено несколько взаимосвязанных осложнений, а среди всех пациентов они в сумме при консервативном лечении превышали в 2,8 раза количество осложнений, возникших при оперативном лечении.

Общая частота описанных осложнений оказалась значительной, хотя доля каждого отдельного вида осложнений отличалась в сравнении с консервативными и оперативными методами лечения, следовательно, при статистическом анализе разница между ними не была значимой ($p>0,05$) из-за малого количества наблюдений. Если в литературе вопрос о преимуществах оперативного лечения над консервативным можна считать решенным [8], то выбор оперативной техники продолжает обсуждаться.

Анализ ошибок и осложнений при лечении переломов костей ЗОС определил следующие пути их устранения: своевременная диагностика и адекватный метод лечения первичных переломов данной локализации; атравматичная репозиция и стабильная фиксация отломков в первые часы или дни после травмы; правильное послеоперационное ведение больных; ранняя и комплексная реабилитация.

Выводы

1. Неблагоприятные исходы лечения пациентов с изолированной травмой ЗОС связаны, прежде всего, с несоблюдением последовательности проведения лечебных мероприятий. Этим обусловлены ошибки (лечебно-организационные – 8,6 %, диагностические – 15,4 %, тактические – 49,25 %, технические – 26,75 %) и развившиеся осложнения (ранние – 34,73 %, поздние – 65,27 %), которые отмечены в 73,4 % при консервативном лечении и в 26,6 % – при оперативном.
2. Наиболее важным фактором в лечении данной категории больных является квалификация врача, которая включает в себя опыт, принятие им рационального решения в каждом конкретном случае и предвидение развития возможных осложнений.

Перспективы дальнейших исследований. Целесообразно продолжение исследований у данной категории пациентов для подтверждения эффективности новых способов оперативного вмешательства и их дальнейшего внедрения в практику, что позволит сократить до минимума число осложнений и значительно улучшить результаты лечения.

References

1. Kalenskiy VO, Ivanov PA. The main causes of unsatisfactory outcomes of treatment for foot. *Zhurnal im. NV Sklifosovskogo Neotlozhnaya meditsinskaya pomoshch*. 2018; 2(7): 122-8. [Russian] DOI: 10.23934/2223-9022-2018-7-2-122-128

2. Nikitin PV, Kalashnikov AV, Popov OV. Errors and complications in treatment of patients with fractures and fractures-dislocations of foot bones. *Visnyk ortopedii, travmatolohii ta protezuvannia*. 2004; 2(41): 75-7. [Ukrainian]
3. Konovalchuk NS, Sorokin YeP, Lasunskiy SA, Fomichev VA, Chugaev DV. The main sources of pain in patients with consequences of calcaneal fractbres: literature review and clinical observations. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya.* 2018; 2: 19. [Russian] DOI: 10.17513/spno.27465
4. Korolev MA, Yarmak DO, Miroshnikova YeA, Moldakulov ZhM, Skoroglyadov AV, Korobushkin GV. Diagnostic errors and management of foot fractures in patients with multiple or concomitant injuries. *Vestnik RGMU*. 2016; 3: 48-55. [Russian] DOI: 10.24075/brsmu.2016-03-07
5. Liabakh AP, Nanynets VYa, Omelchenko TM, Khomych SV. The subtalar arthrodesis in the treatment of patients with malunion calcaneus fractures. *Visnyk ortopedii, travmatolohii ta protezuvannia*. 2012; 2(73): 15-9. [Ukrainian]
6. Korzh MA, Yaremenko DO, Goridova LD, Romanenko KK. Errors and complications in orthopedic and traumatological practice. *Ortopediya, travmatologiya i protezirovanie*. 2010; 2(579): 5-10. [Ukrainian]
7. Wiersema B, Brokaw D, Weber T, Psaradellis T, Panero C, Weber C, et al. Musapatika complications associated with open calcaneus fractures. *Foot Ankle Int*. 2011; 32(11): 1052-7. PMID: 22338954. DOI: 10.3113/FAI.2011.1052
8. Griffin D, Parsons N, Shaw E, Zhu Y, Chang W, Feng C, et al. Operative versus non-operative treatment for closed, displaced, intra-articular fractures of the calcaneus: randomised controlled trial. *BMJ*. 2014; 349: g4483. PMCID: 25059747. DOI: 10.1136/bmj.g4483
9. Koski EA, Kuokkanen HO, Koskinen SK, Tukiainen EJ. Reconstruction of soft tissue after complicated calcaneal fractures. *Scand J Plast Reconstr Surg Hand Surg*. 2004; 38(5): 284-287. PMID: 15513600. DOI: 10.1080/02844310410030640
10. Ulusal AE, Lin CH, Lin YT, Ulusal BG , Yazar S. The use of free flaps in the management of type IIIB open calcaneal fractures. *Plast Reconstr Surg*. 2008; 121(6): 2010–19. PMID: 18520889. DOI: 10.1097/PRS.0b013e3181712333
11. Tang H, Han K, Li M, Zhang Q, Xie Y, Tang X, et al. Treatment of Hawkins type II fractures of talar neck by a vascularized cuboid pedicle bone graft and combined internal and external fixation: a preliminary report on nine cases. *J Trauma*. 2010; 69(4): 1-5. PMID: 20404755. DOI: 10.1097/TA.0b013e3181cda6ad
12. Thornton SJ, Cheleuitte D, Ptaszek AJ, Early JS. Treatment of open intra-articular calcaneal fractures: evaluation of a treatment protocol based on wound location and size. *Foot Ankle Int*. 2006; 27(5): 317-23. PMID: 16701051. DOI: 10.1177/107110070602700502
13. Worsham JR, Elliott MR, Harris AM. Open Calcaneus Fractures and Associated Injuries. *J Foot Ankle Surg*. 2016; 55 (1): 68-71. PMID: 26243720. DOI: 10.1053/j.jfas.2015.06.015

УДК 617.586.2-001-035.7-06

ПОМИЛКИ ТА УСКЛАДНЕННЯ ПРИ ЛІКУВАННІ ХВОРИХ З УШКОДЖЕННЯМИ ЗАДНЬОГО ВІДДІЛУ СТОПИ

Бодня О. І., Сухін Ю. В.

Резюме. Ризик виникнення ускладнень при лікуванні ушкоджень заднього відділу стопи залишається досить високим, тому породжує масу суперечностей і, як наслідок, наукових досліджень і розробок, спрямованих на попередження помилок і розвиток ускладнень.

Мета – вивчити структуру помилок та ускладнень, що виникли при лікуванні хворих з ушкодженнями заднього відділу стопи, а також намітити шляхи їх усунення.

Проведено ретроспективний аналіз 167 пацієнтів з ушкодженнями кісток заднього відділу стопи. Виявлено всі ускладнення, які виникли в процесі лікування переломів п'яткової кістки у 124 чоловіків і 29 жінок (середній вік – 41,2±11,7 років), серед переломів таранної кістки – у 11 чоловіків і 3 жінок (середній вік – 39,7±24,2 років). У всіх постраждалих консервативне лікування застосовувалося в 107 (57,23 %) випадках (гіпсова пов'язка без репозиції – 36, ручна репозиція – 71), оперативне лікування в 80 (42,77 %) – занурюваний остеосинтез (18), черезкістковий (22) і комбінований (31).

Аналіз несприятливих результатів показав, що абсолютна більшість ускладнень виникли на різних етапах надання медичної допомоги в результаті лікарських помилок лікувально-організаційного (8,6 %), діагностичного (15,4 %), тактичного (49,25 %) і технічного (26,75 %) характеру. Помилки, виявлені в процесі лікування пошкоджень ЗОС, призвели до розвитку ранніх (34,73 %) і пізніх (65,27 %) ускладнень, які в 73,4 % випадках відзначені при консервативному лікуванні, при оперативному – в 26,6 %.

Найбільш важливим фактором у лікуванні даної категорії хворих є кваліфікація лікаря, яка включає в себе досвід, прийняття ним раціонального рішення в кожному конкретному випадку і передбачення розвитку можливих ускладнень.

Ключові слова: задній відділ стопи, переломи, помилки, ускладнення.

UDC 617.586.2-001-035.7-06

Errors and Complications in Treatment of Patients with Posterior Foot Injuries

Bodnya A. I., Sukhin U. V.

Abstract. Damage to the posterior part of the foot, including talus and calcaneus is about 2 % in the structure of fractures of skeleton bones. The risk of complications in their treatment remains high enough, therefore, generates a lot of contradictions and, as a consequence, research and development, aimed at preventing errors and the development of complications.

The purpose of the study was to investigate the structure of errors and complications in the treatment of patients with posterior foot injuries, as well as to identify ways to eliminate them.

Material and methods. A retrospective analysis of 167 patients with posterior foot bone injuries was performed. All complications that arose during the treatment and after it affected the outcomes of up to 10 years from the date of injury were identified. The results of treatment of calcaneal fractures in 124 men and 29 women (mean age – 41.2±11.7 years), talus fractures – in 11 men and 3 women (mean age – 39.7±24.2 years) were analyzed. Closed injuries of the calcaneus occurred in 105 (61.4 %) patients, open – in 66 (38.6 %), with fractures of the talus they were, respectively, 2 (12.5 %) and 12 (75 %). Among all the patients, conservative treatment was used in 107 (57.23 %) cases (plaster cast without reposition – 36, manual reposition – 71); surgical treatment in 80 (42.77 %) – submerged osteosynthesis (18), transosseous (22) and combined (31).

Results and discussion. Analysis of unfavorable outcomes of treatment in patients with fractures of bones of posterior foot showed that the vast majority of complications occurred at different stages of medical care as a result of medical errors of medical-organizational (8.6 %), diagnostic (15.4 %), tactical (49.25 %) and technical (26.75 %) nature. Errors detected during the treatment of posterior foot lesions led to the development of early (34.73 %) and late (65.27 %) complications, which in 73.4 % cases were noted in conservative treatment, in operative – in 26.6 %. The survey data also indicated that one patient had several interrelated complications, and among all patients, they exceeded 2.8 times the number of complications arising from surgical treatment in the amount of conservative treatment. The difference in functional outcomes between patients after conservative and surgical treatment differed in mean values, but was not statistically significant ($p>0.05$).

Conclusion. The most important factor in the treatment of this category of patients is the qualification of the doctor, which includes experience, his/her decision in each case and foreseeing the development of possible complications.

Keywords: posterior part of the foot, fractures, errors, complications.

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 03.08.2019 р.
Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs05.01.110
УДК 616.728.3 – 006:615.84

Ждан В. М., Іваницький І. В., Катеренчук О. І.

ПОКАЗНИКИ ЖОРСТКОСТІ МЕНІСКІВ КОЛІННИХ СУГЛОБІВ ЗА ДАНИМИ ЗСУВНОХВИЛЬОВОЇ ЕЛАСТОМЕТРІЇ В ЗАЛЕЖНОСТІ ВІД НАЯВНОСТІ СИНДРОМУ ДОБРОЯКІСНОЇ ГІПЕРМОБІЛЬНОСТІ СУГЛОБІВ

**Українська медична стоматологічна академія,
Полтава, Україна**

ivivanytskyi@gmail.com

Доброякісна гіпермобільність суглобів, або синдром доброякісної гіпермобільності суглобів є патологією, яка широко розповсюджена в популяції. Зазвичай пацієнти із синдромом доброякісної гіпермобільності суглобів у молодому віці скаржаться на летючий біль у суглобах, знаходяться під наглядом терапевта або ревматолога із різноманітними діагнозами, але різноманітні візуалізаційні методи обстеження, включаючи МРТ суглобів не знаходять вираженої суглобової патології.

У той же час, при досягненні зрілого віку у таких пацієнтів досить швидко прогресують зміни у суглобах, які рентгенологічно проявляються характерними явищами остеоартриту. Враховуючи більшу схильність до швидкого прогресування остеоартриту у пацієнтів із синдромом доброякісної гіпермобільності суглобів, необхідним є визначення змін менісків колінних суглобів ще на доклінічному етапі розвитку остеоартриту. Одним із інструментальних методів, які можуть допомогти в цьому випадку є еластометрія зсувною хвилею.

Метою дослідження було визначення відмінностей показників щільності менісків колінних суглобів у пацієнтів в залежності від наявності синдрому доброякісної гіпермобільності суглобів. Після проведення обстежень нами був розрахований середній показник пружності для переднього та заднього рогу медіальних та латеральних менісків, середній показник максимальних та мінімальних значень в залежності від наявності у пацієнта синдрому доброякісної гіпермобільності суглобів. Отримані дані дозволяють зробити висновок, що у пацієнтів із синдромом доброякісної гіпермобільності суглобів та звичайних пацієнтів присутня суттєва різниця по пружності менісків

При проведенні кореляційного аналізу нами був виявлений сильний зворотній зв'язок між кількістю балів, отриманих пацієнтами при дослідженні за шкалою Бейтона і показником пружності тканини меніску (r=0,75; p=0,012).

Таким чином, у пацієнтів із наявністю синдрому доброякісної гіпермобільності суглобів відмічається менша пружність менісків колінних суглобів у порівнянні із контрольною групою. У той же час, менша пружність менісків колінних суглобів у пацієнтів із синдромом доброякісної гіпермобільності суглобів без патології менісків в подальшому, при розвитку патологічних змін, може змінюватись, що потребує проведення подальших досліджень.

Ключові слова: синдром доброякісної гіпермобільності суглобів, меніски колінних суглобів, ультразвукова діагностика, еластографія.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Наукова робота є фрагментом НДР «Особливості перебігу, прогнозу та лікування коморбідних захворювань при патології внутрішніх органів з урахуванням генетичних, вікових і гендерних аспектів», № державної реєстрації 0118 U004461.

Вступ. Доброякісна гіпермобільність суглобів, або синдром доброякісної гіпермобільності суглобів (СДГМС) є патологією, яка широко розповсюджена в популяції [1]. Зазвичай пацієнти із СДГМС у молодому віці скаржаться на летючий біль у суглобах, знаходяться під наглядом терапевта або ревматолога із різноманітними діагнозами, але різноманітні візуалізацій ні методи обстеження, включаючи МРТ суглобів не знаходять вираженої суглобової патології. У той же час, при досягненні зрілого віку у таких пацієнтів досить швидко прогресують зміни у суглобах, які рентгенологічно проявляються характерними явищами остеоартриту [1, 2]. У своїх попередніх роботах ми розглядали особливості ультразвукової діагностики уражень хребта у пацієнтів із СДГМС [5, 6].

Одним із основних суглобів, які страждають від остеоартриту є колінний суглоб (до 40 % від всіх уражень суглобів при ОА). У той же час, одним із найбільш ранніх проявів остеоартриту колінних

суглобів зазвичай є дегенеративні зміни менісків, які проявляються їх потоншенням, вираженим пролабуванням, наявністю фіброзних змін [3].

Зазвичай наявні зміни вдається виявити за допомогою МРТ або ультразвукового обстеження суглобів. У той же час, враховуючи більшу схильність до швидкого прогресування ОА у пацієнтів із СДГМС, необхідним є визначення змін менісків колінних суглобів ще на до клінічному етапі. Одним із інструментальних методів, які можуть допомогти в цьому випадку є еластометрія зсувною хвилею.

Еластометрія зсувною хвилею – це ультразвуковий метод діагностики, який використовує фронт зсувних хвиль, що дозволяє створювати двовимірне кольорове картирування щільності досліджуваних тканин. В цій технології з визначеною часовою затримкою утворюється декілька точок тиску по глибині, внаслідок чого зсувні хвилі формують фронт у вигляд так званого «конуса Маха». Просування цього фронту відслідковується за допомогою спеціального ультразвукового сканування, що дає можливість візуально виявляти ділянки різною швидкістю зсувних хвиль. Потім швидкість картується кольором. Окрім дослідження кольорових еластограм проводиться еластометрія за допомогою одного або декількох пробних об'ємів, які можуть вільно переміщатись та змінюватись у розмірі. Отримані цифрові дані можуть відображатись у вигляді показників швидкості зсувних хвиль (в м/с), або пружності(кРа)[4].

Незважаючи на перспективність методу, на сьогоднішній день відсутні дані щодо результатів еластометричного дослідження менісків колінних суглобів у пацієнтів з СДГМС як у нормі, так і у патології.

Метою дослідження було визначення відмінностей показників щільності менісків колінних суглобів у пацієнтів в залежності від наявності СДГМС.

Матеріал та методи дослідження. Було обстежено 92 пацієнти (42 жінки та 50 чоловіків) середнім віком 39,7±6,32 роки із СДГМС, та контрольна група з 43 осіб середнім віком 41,3±4,32 роки без ознак СДГМС.

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.

В усіх досліджених пацієнтів були відсутні ультразвукові ознаки патології колінного суглобу. Діагноз СДГМС виставляли на основі критеріїв Бейтона [9, 10]. Скарг на біль в колінних суглобах у обстежених зафіксовано не було. Для вивчення стану колінних суглобів у хворих на СДГМС та пацієнтів контрольної групи застосовували метод діагностики змін колінних суглобів за допомогою ультрасонографічного дослідження. Дослідження виконували лінійним датчиком на частоті 10 МГц на апараті ULTIMA PA Expert з використанням технології «2D Еласто». Вимірювання проводили у передньому та задньому рогах латерального та медіального менісків безпосередньо під капсулою.

Для комп'ютерної статистичної обробки даних використовували табличний редактор "Microsoft Excel" та програму статистичного аналізу Analyst Soft Stat Plus, версії 6.7.1, 2018 року. Для аналізу нормальності розподілу отриманих даних використовували критерії Ліллієфорса та Шапіро-Уілка. Для визначення нормальності використовували рівень $p<0,05$. У випадку нормального розподілу даних обчислювали значення середньої арифметичної величини (M) і середньої квадратичної помилки результату (m). Вірогідність різниці між показниками, які порівнювались, визначали за допомогою t-критерію Стьюдента. У випадку відсутності нормального розподілу досліджуваних даних центральні тенденції та дисперсії досліджуваних ознак описували за допомогою медіани (Me) та інтерквартильного розмаху (25 та 75 процентилі). Для подальшого дослідження використовували критерії Манна-Уітні, Вальда-Вольфовіца, Колмогорова-Смірнова. Статистично значимими вважались відмінності на рівні $p<0,05$.

Результати дослідження та їх обговорення. Після проведення обстежень нами був розрахований середній показник пружності для переднього та заднього рогу медіальних та латеральних менісків, середній показник максимальних та мінімальних значень в залежності від наявності у пацієнта СДГМС. Отримані дані відображені в **таблиці 1**.

Таблиця 1 – Середні, максимальні та мінімальні показники пружності менісків у пацієнтів із СДГМС та у пацієнтів контрольної групи

Параметр значень пружності, кПа	Пацієнти із СДГМС		Контрольна група		P
	Латеральний меніск	Медіальний меніск	Латеральний меніск	Медіальний меніск	
Середнє значення	3,50±0,34	3,40±0,69	4,78±0,76	4,85±0,75	<0,001
Максимум	4,50	4,30	6,52	6,34	
Мінімум	3,10	3,30	4,11	4,17	

Отримані дані дозволяють зробити висновок, що у пацієнтів із СДГМС та звичайних пацієнтів присутня суттєва різниця по пружності менісків. При проведенні кореляційного аналізу нами був виявлений сильний зворотній зв'язок між кількістю балів, отриманих пацієнтами при дослідженні за шкалою Бейтона і показником пружності тканини меніску (r=0,75; p=0,012).

Дані аналізу сучасної світової літератури демонструють, що еластометрія широко використовується для діагностики розвитку остеоартриту у колінних суглобах на ранніх стадіях [11]. У той же час, переважна більшість авторів зосереджуються передусім на ультразвуковому дослідженні суглобового хряща, як за допомогою високочастотного ультразвуку [7], що дозволяє виявити мікроушкодження хрящової тканини, так і за допомогою магнітно-резонансної томографії в різноманітних режимах [8, 11]. Безумовною перевагою цих методів є виявлення ушкодження безпосередньо в хрящовій тканині суглоба. Дослідження суглобового хряща колінного суглобу за допомогою еластометрії у той же час має значні обмеження внаслідок невеликої товщини досліджуваної тканини та її великої жорсткості, що може в окремих випадках перевищувати можливий безпечний поріг при ультразвуковому дослідженні [8]. У той же час, на наш погляд, і на погляд окремих дослідників [11], еластометричне обстеження внутрішньосуглобових структур є безпечним та інформативним та дозволяє диференціювати особливості будови та стану менісків як при розвитку остеоартриту, так і при наявності синдрому доброякісної гіпермобільності суглобів.

Висновки та перспективи подальших досліджень. У пацієнтів із наявністю СДГМС відмічається менша пружність менісків колінних суглобів у порівнянні із контрольною групою.

Менша пружність менісків колінних суглобів у пацієнтів із СДГМС без патології менісків в подальшому, при розвитку патологічних змін, може змінюватись, що потребує проведення подальших досліджень.

References

1. Viktorova IA, Ivanova DS, Konshu NV. Sindrom gipermobil`nosti sustavov: differenczialnaya diagnostika s revmatologicheskimi zabolevaniyami. *Mediczinskij vestnik Severnogo Kavkaza*. 2016; 2: 312–5. [Russian]
2. Esin O.R. Sindrom dobrokachestvennoj gipermobilnosti sustavov kak mezhdisciplinarnaya problema algologii. *Mediczinskij almanakh*. 2017; 5(50): 92–6. [Russian]
3. Zhdan VM, Potyazhenko MM, Khajmenova GS, Lyulka NO, Sokolyuk NL, Dubrovinska TV. Efektivnist likuvannya pacziyentiv iz khronichnim obstruktivnim zakhvoryuvannyam legen i osteoartritom. *Visnik naukovikh doslidzhen*. 2017; 3: 18–20. [Ukrainian] doi: 10.11603/2415-8798.2017.3.8073
4. Zikin BI, Postnova NA, Medvedev ME. Elastografia: anatomia metoda. *Promeneva diagnostika, promeneva terapia*. 2012; 2–3: 107–13. [Russian]
5. Ivanytskyi IV. Ultrazvukovije oznaki zmin poperekovogo viddilu hrebta u pacientiv z syndromom dobrojakisnoji gipermobilnosti suglobiv. *Aktualni problem suchasnoi mediciny: Visnik ukrainskoi medichnoi stomatologichnoi akademii.* 2013; 3(43): 134–7. [Ukrainian]
6. Ivanytskyi IV, Ivanytskaya TA, Shtompel VY. Ultrazvukova diagnostika jak metod viznachennja taktiki vedennja pacientiv zi stenozom spinnomozkovogo kanalu ta sindromom dobrojakisnoji gipermobilnosti suglobiv na etapi pervinnoji medichnoji dopomogi. *Aktualni problem suchasnoi mediciny: Visnik ukrainskoi medichnoi stomatologichnoi akademii.* 2015; 1(49): 93–6. [Ukrainian]
7. Männicke N, Schöne M, Oelze M, Raum K. Articular cartilage degeneration classification by means of high-frequency ultrasound. *Osteoarthritis Cartilage*. 2014; 22: 1577–82. PMID:25278067. doi: 10.1016/j.joca.2014.06.019
8. Novakofski KD, Pownder SL, Koff MF, Williams RM, Potter HG, Fortier LA. High-Resolution Methods for Diagnosing Cartilage Damage In Vivo. *Cartilage*. 2016; 7(1): 39–51. PMID: 26958316. PMCID: PMC4749750. doi: 10.1177/1947603515602307
9. Rombaut L, Deane J, Simmonds J, De Wandele I, De Paepe A, Malfait F, et al. Knowledge, assessment, and management of adults with joint hypermobility syndrome/Ehlers-Danlos syndrome hypermobility type among Flemish physiotherapists. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2015; 169(1): 76–83. PMID: 25821093. doi: 10.1002/ajmg.c.31434
10. Russek LN, LaShomb EA, Ware AM, Wesner SM, Westcott V. United States Physical Therapists' Knowledge About Joint Hypermobility Syndrome Compared with Fibromyalgia and Rheumatoid Arthritis. *Physiother Res Int*. 2016; 21(1): 22–35. PMID: 25504938. doi: 10.1002/pri.1613
11. Wang L, Chen S, An KN, Yang HL, Luo ZP. Theoretical prediction of ultrasound elastography for detection of early osteoarthritis. *Scientific World Journal*. 2013; 20: 575–81. PMID: 24307873. PMCID: PMC3836411. doi: 10.1155/2013/565717

УДК 616.728.3 – 006:615.84

ПОКАЗАТЕЛИ ЖЕСТКОСТИ МЕНИСКОВ КОЛЕННЫХ СУСТАВОВ ПО ДАННЫМ СДВИГОВОЛНОВОЙ ЭЛАСТОМЕТРИИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ НАЛИЧИЯ СИНДРОМА ДОБРОКАЧЕСТВЕННОЙ ГИПЕРМОБИЛЬНОСТИ СУСТАВОВ

Ждан В. М., Иваницкий И. В., Катеренчук А. И.

Резюме. Доброкачественная гипермобильность суставов, или синдром доброкачественной гипермобильности суставов является патологией, которая широко распространена в популяции. Обычно пациенты с синдромом доброкачественной гипермобильности суставов в молодом возрасте жалуются на летучий боль в суставах, находятся под наблюдением терапевта или ревматолога с различными диагнозами, но различные визуализационные методы обследования, включая МРТ суставов не находят выраженной суставной патологии.

В то же время, при достижении зрелого возраста у таких пациентов достаточно быстро прогрессируют изменения в суставах, которые рентгенологически проявляются характерными явлениями остеоартрита. Учитывая большую склонность к быстрому прогрессированию остеоартрита у пациентов с синдромом доброкачественной гипермобильности суставов, необходимо определение изменений менисков коленных суставов еще на доклиническом этапе развития остеоартрита. Одним из инструментальных методов, которые могут помочь в этом случае является эластометрия сдвиговой волной.

Целью исследования было определение различий показателей плотности менисков коленных суставов у пациентов в зависимости от наличия синдрома доброкачественной гипермобильности суставов. После проведения обследований нами был рассчитан средний показатель упругости для переднего и заднего рога медиальных и латеральных менисков, средний показатель максимальных и минимальных значений в зависимости от наличия у пациента синдрома доброкачественной гипермобильности суставов. Полученные данные позволяют сделать вывод, что у пациентов с синдромом доброкачественной гипермобильности суставов и обычных пациентов присутствует существенная разница по упругости менисков. При проведении корреляционного анализа нами был обнаружен сильный обратная связь между количеством баллов, полученных пациентами при исследовании по шкале Бейтона и показателем упругости ткани мениска ($r = 0,75$; $p = 0,012$).

Таким образом, у пациентов с наличием синдрома доброкачественной гипермобильности суставов отмечается меньшая упругость менисков коленных суставов по сравнению с контрольной группой. В то же время, меньшая упругость менисков коленных суставов у пациентов с синдромом доброкачественной гипермобильности суставов в дальнейшем, при развитии патологических изменений, может изменяться, что требует проведения дальнейших исследований.

Ключевые слова: синдром доброкачественной гипермобильности суставов, мениски коленных суставов, ультразвуковая диагностика, эластография.

UDC 616.728.3 – 006:615.84

Knee Meniscus Stiffness Indicators according to Shear-Wave Elastometry Data depending on the Presence of Benign Joint Hypermobility Syndrome

Zhdan V. M., Ivanitskii I. V., Katerenchuk A. I.

Abstract. Benign joint hypermobility, or benign joint hypermobility syndrome, is a pathology that is widespread in the population. Benign joint hypermobility syndrome is a connective tissue disorder with hypermobility in which musculoskeletal symptoms occur in the absence of systemic rheumatologic disease.

Typically, patients with benign joint hypermobility syndrome at the young age complain of volatile joint pain, are under the supervision of a physician or rheumatologist with different diagnoses, but different imaging methods, including joint MRI, do not find pronounced articular pathology. At the same time, when they reach senile age, changes in the joints of such patients progress rapidly enough, which are radiographically manifested by the phenomena of osteoarthritis. Taking into account the greater propensity for rapid progression of osteoarthritis in patients with benign joint hypermobility syndrome, it is necessary to determine changes in the meniscus of the knee joints at the preclinical stage of osteoarthritis development.

One of the instrumental methods that can help in this case is shear wave elastometry. Ultrasound elastometry was used as a method of evaluating the stiffness of soft tissues, particularly abdominal tissues in which neoplastic or global organ diseases alter composition and increased stiffness. Elastometry may be an ideal tool to assess loss of stiffness in tissues such as diseased or damaged cartilage and damaged knee meniscus.

The purpose of the study was to determine the differences in knee meniscus density in patients depending on the presence of benign joint hypermobility syndrome.

Material and methods. We examined 92 patients (42 women and 50 men) with a mean age of 39.7 ± 6.32 years with benign joint hypermobility syndrome and a control group of 43 individuals with an average age of 41.3 ± 4.32 years without signs of benign joint hypermobility syndrome. After examinations, we calculated the average elasticity for the anterior and posterior horns of the medial and lateral meniscuses, the average maximum and minimum values, depending on the patient's benign joint hypermobility syndrome.

Results and discussion. The obtained data allowed us to conclude that there was a significant difference in the elasticity of the meniscus in patients with benign joint hypermobility syndrome and almost healthy patients. When conducting the correlation analysis, we found a strong inverse relationship between the number of points obtained by patients in the study on the Beiton scale and the elasticity index of the meniscus tissue ($r = 0.75$; $p = 0.012$).

Conclusion. Thus, patients with benign joint hypermobility syndrome had a lower elasticity of the meniscus of the knee joints compared to the control group. At the same time, lower elasticity of the meniscus of the knee joints in patients with benign joint hypermobility syndrome may change in the course of development of pathological changes, which requires further studies.

Keywords: benign joint hypermobility syndrome, meniscus, ultrasound diagnostics, shear-wave elastometry.

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 20.07.2019 р.
Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs05.01.115
УДК 616.127-005.8-036.11-037:575.174.015.3

Копиця М. П., Кутя І. М., Гільова Я. В.

РОЛЬ ОДНОНУКЛЕОТИДНОГО ПОЛІМОРФІЗМУ G634C ГЕНА ВЕФР-А У ХВОРИХ З ГОСТРИМ ІНФАРКТОМ МІОКАРДА В НАЙБЛИЖЧИЙ ТА ВІДДАЛЕНИЙ ПЕРІОДИ

ДУ «Національний інститут терапії ім. Л. Т. Малої НАМНУ», Харків, Україна

kutyainna@rambler.ru

Мета дослідження – вивчити асоціації між однонуклеотидним поліморфізмом G634C гена ВЕФР-А (rs 2010963) з факторами серцево-судинного ризику, ступенем коронарного ушкодження, характером структурно-функціональних змін міокарда, перебігом госпітального та 6 місячного періодів спостереженням у пацієнтів, що перенесли гострий інфаркт міокарда з елевацією сегмента ST.

Обстежено 135 пацієнтів з гострий інфаркт міокарда з елевацією сегмента ST, 109 (80,7%) чоловіків та 26 (19,3%) жінок, у середньому віці (59,21±8,92) років. Рівень ВЕФР-А визначали імуноферментним методом з використанням набору реактивів IBLINTERNATIONAL GMBH, (Німеччина). Дослідження алельного поліморфізму G634C гена ВЕФР-А (rs 2010963) проводили методом полімеразної ланцюгової реакції в реальному часі.

Розподіл генотипів гена ВЕФР-А (rs 2010963) у хворих на гострий інфаркт міокарда з елевацією сегмента ST показав наступну частоту: GG, GC та CC відповідно – 51,9%, 47,4%, та 0,7%. Подальший аналіз проводився у двох групах – у пацієнтів з GG-генотипом (n=70) та носіїв GC+CC-генотипів (n=65). В носіїв генотипу GC+CC частіше ушкоджувалась передня стінка лівого шлуночка (p=0,022). Виявлено достовірні відмінності у виникненні комбінованої кінцевої точки через 6 місяців спостереження – її частота була достовірно вища у генотипів GC+CC гена ВЕФР-А (p=0,020). Уніваріантний регресійний логістичний аналіз показав, що рівні ВЕФР-А в поєднанні з його генотипами GC+CC, спадковість, ускладнений перебіг гострого періоду гострий інфаркт міокарда та передня локалізація можуть бути предикторами несприятливого перебігу захворювання протягом 6 місяців спостереження (P < 0,0001).

Встановлено, що рівень ВЕФР-А при наявності GC+CC генотипу та ускладнений перебіг в гострому періоді являються чутливими предикторами несприятливих подій протягом 6 місяців спостереження після перенесеного гострий інфаркт міокарда з елевацією сегмента ST.

Ключові слова: гострий інфаркт міокарда з елевацією сегмента ST, поліморфізм G634C гена ВЕФР-А (rs 2010963), васкулоендотеліальний фактор росту-А.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дана робота є фрагментом НДР відділу профілактики та лікування невідкладних станів ДУ «Національний інститут терапії імені Л.Т. Малої НАМН України» «Вивчити біохімічні, генетичні механізми реперфузійного пошкодження міокарда та оцінити кардіопротекторний ефект антитромбоцитарної терапії при гострому інфаркті міокарда», № державної реєстрації 0117U003028.

Вступ. Незважаючи на успіхи в лікуванні гострого інфаркту міокарда, досягнуті останніми роками, віддалений прогноз у частини хворих залишається несприятливим. В зв'язку з цим, велика увага приділяється пошуку факторів, що впливають на перебіг післяінфарктного періоду. Результати численних досліджень свідчать про необхідність комплексного підходу в оцінці ризику несприятливих подій. Розроблені шкали з залученням демографічних, анамнестичних, клінічних, лабораторних та інструментальних показників, та в жодній з них не враховуються генетичні фактори.

Останні роки зростає інтерес до вивчення процесів ангіо- та артеріогенезу, які активуються під час гострої ішемії та некротичного пошкодження міокарда. Ключовим регулятором ангіогенеза є васкулоендотеліальний фактор роста А (ВЕФР-А). Основним тригером для синтезу ВЕФР-А є гіпоксія, яка сприяє синтезу гіпоксія-індукованого фактора-1 (ГІФ-1) і тим самим стимулює вивільнення ВЕФР-А. Даний біомаркер сприяє розвитку колатералей шляхом підвищення судинної проникності, стимуляції експресії ендотеліальних клітин, їх проліферації та міграції, інгібування апоптозу, впливу на продукцію матриксних металопротеїназ, активацію фактора Віллебранда, що призводить до прискорення репарації після травми та зменшення зони пошкодження [1]. Ряд досліджень показали, що у

хворих на ГІМ спостерігається підвищена концентрація ВЕФР-А у порівнянні зі здоровими людьми [2, 3].

В літературних джерелах повідомляється, що синтез ВЕФР-А у відповідь на стандартні стимули відрізняється між людьми, причому в популяції зустрічаються як стабільно низько продукуючі, так і високо продукуючі фенотипи при незмінній структурі синтезованого білка, що є генетично обумовлено [4]**.** Ген ВЕФР-А розташований на 6p21.3 хромосомі, має вісім екзонів, відділених сімома ітронами. Визначено близько 20 поліморфізмів, найбільше в промоторі 5'-нетранслюємій області (UTR) та 3'-UTR. Ряд досліджень показали, що ряд варіантів гена ВЕФР-А корелює з рівнем експресії мРНК та кодуючого ним білка [5]. Було встановлено, що поліморфізм G634C гена ВЕФР-А (rs 2010963) є функціональним, тобто може впливати на рівень та швидкість секреції біомаркера [5].

Існує обмежений досвід відносно впливу поліморфізму G634C гена ВЕФР-А (rs 2010963) на перебіг та подальший прогноз у пацієнтів з ГІМ з елевацією сегмента ST.

Мета дослідження – вивчити асоціації між однонуклеотидним поліморфізмом G634C гена ВЕФР-А (rs 2010963) з факторами серцево-судинного ризику, ступенем коронарного ушкодження, характером структурно-морфологічних змін міокарда, перебігом госпітального та 6 місячного періодів спостереженням у пацієнтів, що перенесли ГІМ з елевацією сегмента ST.

Матеріал та методи дослідження. До дослідження було залучено 135 пацієнтів з ГІМ з елевацією сегмента ST, 109 (80,7%) чоловіків та 26 (19,3 %) жінок, у середньому віці (59,21.±8,92) років. Пацієнти були госпіталізовані до відділення інтенсивної терапії ДУ «Національний інститут терапії ім. Л. Т. Малої НАМН України» в період з січня 2016 до червня 2018 рр., протягом перших трьох діб ГІМ з елевацією сегмента ST після стентування інфаркт-залежної коронарної артерії, яке проводилося в Інституті загальної та невідкладної хірургії ім. В. Т. Зайцева НАМН України. Групу контролю склали 30 практично здорових осіб, співставних за віком та статтю, які не мали скарг і будь-яких клінічно значущих відхилень з боку серцево-судинної системи.

Діагноз ГІМ з елевацією сегмента ST встановлювали відповідно до рекомендацій Європейського товариства кардіологів з діагностики та лікування хворих на ГІМ з елевацією сегмента ST (2017р.) [6] та Наказу МОЗ України №455 від 02.07.2014р "Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при гострому коронарному синдромі з елевацією сегмента ST" [7]. Дослідження проводили згідно положенням Гельсінської декларації, протокол дослідження узгоджено з комісією з питань етики та деонтології ДУ «Національний інститут терапії імені Л. Т. Малої НАМН України» (протокол № 6 від 30.05.2017 р). Всі пацієнти підписали інформовану згоду на участь у дослідженні.

Первинну ЧКВ з використанням bare-metal coronary stent (BMS) проведено 104 пацієнтам, 31 хворому попередньо проводився системний тромболізис протягом 6-12 годин з моменту підтвердження ГІМ з елевацією сегмента ST. У всіх 135 пацієнтів вдалося досягти відновлення кровотоку на рівні TIMI III. Тромболітичну терапію здійснювали за допомогою тенектеплази (до 50 мг в/в болюсно, з урахуванням ваги пацієнта) або альтеплази (100 мг в/в крапельно протягом 90 хвилин). Всі обстежені отримували медикаментозну терапію відповідно до діючих рекомендацій: еноксапарин в лікувальній дозі 0,1мг/кг ваги 2 раза на день, ацетилсаліцилова кислота 100 мг один раз на день, клопідогрель 75 мг один раз на день або тикагрелор 90 мг двічи, розувастатин 40 мг або аторвастатин 40-80 мг 1 раз на день, β-адреноблокатори, інгібітори АПФ.

Ультразвукове дослідження пацієнтів проводили на 3-5 день госпіталізації та через 6 місяців спостереження на апараті Toshiba Aplio 500, модель TUS-A500, оцінювали КДО лівого шлуночка (ЛШ) та КСО ЛШ, масу міокарда ЛШ (ММЛШ), фракцію викиду (ФВ) ЛШ за Сімпсоном, діаметр лівого передсердя (ДЛП), діастолічну дисфункцію ЛШ – максимальну швидкість раннього діастолічного наповнення Е (м/с), максимальну швидкість передсердного діастолічного наповнення А (м/с), їх співвідношення Е/А.

Здійснювали спостереження за хворими протягом 6-місячного періоду. Оцінювали комбіновану кінцеву точку: виникнення серцевої недостатності (СН), що потребувала госпіталізації, післяінфарктної стенокардії, серцево-судинної смерті та повторного інфаркту міокарда. Діагноз СН встановлювали згідно діючих рекомендацій [8]. Для визначення толерантності до фізичного навантаження всім хворим проводився тест з 6-ти хвилинною ходьбою (Т6ХХ).

Артеріальну гіпертензію було діагностовано, якщо систолічний артеріальний тиск пацієнта склав >140 мм рт.ст., та/або діастолічний артеріальний тиск – >90 мм рт.ст. згідно до рекомендацій Європейського товариства кардіологів з діагностики та лікування артеріальної гіпертензії [9].

Визначення тропоніну І, загального холестерину (ЗХ), холестерину ліпопротеїдів низької щільності (ХС ЛПН), холестерину ліпопротеїдів високої

щільності (ХС ЛПВЩ), тригліцеридів (ТГ), високочутливого С-реактивного білку здійснювали ферментативним методом.

Дослідження алельного поліморфізму G634C гена ВЕФР-А (rs 2010963) проводили методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) в реальному часі з використанням наборів реактивів виробництва "СИНТОЛ" (РФ). Рівень ВЕФР-А визначали імуноферментним методом з використанням набору реактивів IBLINTERNATIONAL GMBH, (Німеччина). Генетичні та імуно-біохімічні дослідження проводили у лабораторії імуно-біохімічних і молекулярно-генетичних досліджень ДУ «Національний інститут терапії ім. Л.Т.Малої НАМНУ». Рівень НТ-проМНУП визначали імуноферментним методом з використанням набору реактивів «Вектор-Бест». Кров для визначення ВЕФР-А та НТ-проМНУП в сироватці забирали на 5 день ГІМ з елевацією сегмента ST та через 6 місяців.

Статистичну обробку отриманих даних проведено за допомогою пакета програм Statistica 8.0 (Stat Soft Inc, США), аналіз нормальності розподілу подано у вигляді медіани (Me), значеннями верхнього (UQ) та нижнього (LQ) квартилей вибірки. Стандартне відхилення для нормального розподілу - у вигляді мода (Mo) та міжквартильного інтервалу (МКІ) для ненормального розподілу. Для оцінки міжгрупових відмінностей застосовували метод U – критерій Манна Уітні та c^2. Асоціації між поліморфізмом ВЕФР-А та іншими показниками досліджувались за допомогою уніваріативного лінійного регресійного аналізу. Використовували юні- та мультиваріативний лог-регресійний аналіз для визначення можливих предикторів несприятливого перебігу. Обчислювали β-коефіцієнт, стандартні помилки (СП), відношення шансів (ВШ), 95% довірчий інтервал (ДІ) для кожного фактора. Для всіх видів аналізу відмінності вважали статистично значущими при p<0,05.

Результати дослідження та їх обговорення. Розподіл генотипів за поліморфним маркером G634C гена ВЕФР-А (rs 2010963) у хворих на ГІМ з елевацією сегмента ST показав наступну частоту генотипів GG, GC та CC був відповідно – 51,9%, 47,4%, та 0,7%. Рівень ВЕФР-А в основній групі склав 420,81[123,76–553,19] пг/мл. В контрольній групі практично здорових осіб співставних за віком та статтю, генотип GG спостерігався у 53%, GC – у 43%, CC – у 4 % випадків та рівень ВЕФР-А був 80,76[56,20-149,51] пг/мл. що мало достовірні відмінності із групою хворих (P=0,001). Такі відмінності в концентрації досліджуваного біомаркера свідчать про активацію синтезу ВЕФР-А внаслідок гострого пошкодження міокарда.

Подальший аналіз проводився у двох групах – у пацієнтів з GG -генотипом (n=70) та носіїв GC+CC-генотипів (n=65).

При дослідженні НТ-проМНУП встановлено, що в основній групі рівень був 480,26 [116,81–1558,31] пмоль/л., в контрольній – 35,88[28,24-59,22] пмоль/л, відмінності також були статистично значущими (P=0,0001).

Клініко-анамнестичні дані пацієнтів представлено у **таблиці 1**.

Таблиця 1 – Клініко-анамнестична характеристика пацієнтів обох груп залежно від генотипів поліморфних варіантів гена ВЕФР-А (rs 2010963)

Показник	GG N=70	GC + CC N=65	c^2 ,p
Вік, n	59,30±8,50	59,69±8,85	0,639
Стать ч/ж, n (%)	57/13 (81,4%/19,6%)	52/13 (80%/20%)	0,04 p=0,833
Артеріальна гіпертензія в анамнезі, n (%)	56(80)	54(83,1)	0,21 p=0,646
Цукровий діабет 2 типу, n (%)	15(21,4)	18(27,7)	0,72 p=0,398
Паління, n (%)	33(47,1)	32/49,2	0,06 p=0,808
Обтяжена спадковість ІХС, n (%)	38(54,3)	36(55,4)	0,02 p=0,898
ГІМ до 55 років, n (%)	2(2,9)	2(3,1)	0,01 p=0,940
Стабільна стенокардія в анамнезі, n (%)	20(28,6)	29(44,6)	3,75 p=0,053
Нестабільна стенокардія до ГІМ, n (%)	19(27,1)	27(41,5)	3,11 p=0,078
ГІМ в анамнезі, n (%)	9(12,6)	12(12,5)	0,44 p=0,509
Шкала GRACE, бали	143,81± ±28,45	152,28± ±31,62	0,294

Аналізуючи виділені групи хворих на ГІМ з елевацією сегмента ST виявлено, що у носіїв генотипів GC+CC в порівнянні з власниками GG генотипу вірогідно частіше діагностувалась стабільна стенокардія (p=0,053) та виявлена тенденція до наявності нестабільної стенокардії (0,078), що передували розвитку ГІМ з елевацією сегмента ST. Статистично значущих відмінностей для інших факторів серцево-судинного ризику не було виявлено.

Аналіз локалізації ГІМ з елевацією сегмента ST показав, що в носіїв генотипу GC+CC вірогідно частіше ушкоджувалась передня стінка ЛШ (p=0,022) в порівнянні з групою GG генотипу. Це підтверджувалося даними коронароангіографії, а саме достовірно частішим ураженням лівої коронарної артерії (ЛКА) (p=0,041) та передньої низхідної гілки ЛКА (p=0,095). Як відомо, ураження передньої стінки

ЛШ має більш несприятливий перебіг хвороби, частіше приводить до дилатації порожнини та дисфункції ЛШ, з подальшим розвитком серцевої недостатності [10] (**табл. 2**).

Таблиця 2 – Локалізація зони ГІМ та дані коронарографії у обстежених пацієнтів залежно від генотипів поліморфних варіантів гена ВЕФР-А (rs 2010963)

Показник	GG N=70	GC + CC N=65	c^2 ,p
Локалізація ГІМ			
Передній, n (%)	24(34,3)	35(53,8)	5,24 p=0,022
Задній, n (%)	34(48,6)	19(29,2)	5,29 p=0,022
Інший, n (%)	12(17,1)	11(16,9)	0,001 p=0,973
Інфаркт залежна коронарна артерія			
Стовбур ЛКА, n (%)	1(1,4)	6(9,2)	4,17 p=0,041
Права КА, n (%)	10(14,3)	17(26,2)	2,97 p=0,085
Огинаюча гілка ЛКА, n (%)	9(12,9)	8(12,3)	0,01 p=0,923
Передня низхідна гілка ЛКА, n (%)	12(17,1)	19(29,2)	2,78 p=0,095

Примітки: КА-коронарна артерія, ЛКА-ліва коронарна артерія.

Аналіз перебігу ГІМ з елевацією сегмента ST в залежності від поліморфізму гена ВЕФР-А (rs 2010963) не показав достовірних відмінностей в розвитку ускладнень в госпітальний період таких як, гостра лівошлуночкова недостатність, гостра аневризма серця, порушення ритму та госпітальна смертність хворих. Виявлено достовірні відмінності у виникненні комбінованої кінцевої точки через 6 місяців спостереження – їх частота була достовірно вища у генотипів GC+CC гена ВЕФР-А (p=0,020). Відзначена тенденція до погіршення перебігу захворювання за рахунок підвищення частоти декомпенсації хронічної серцевої недостатності, що потребувало госпіталізації (p=0,088) (**табл. 3**).

При повторному обстеженні було визначено покращення показників ліпідного обміну, але при порівнянні двох груп хворих статистично значущих відмінностей виявлено не було, як в гострому періоді хвороби так і через півроку. Також не спостерігалось достовірних відмінностей в показниках кардіоспецифічних ферментів, таких як тропонін, креатин-фосфокіназа-МВ (КФК-МВ), маркеру системного запалення СРП, швидкості клубочкової фільтрації (**табл. 4**). Виявлена тенденція до підвищення НТ-проМНУП в групі GC+CC через 6 місяців в порівнянні з групою GG (p=0,074), що підтверджується погіршенням перебігу СН, яку ми спостерігали в зазначеній групі.

При оцінюванні показників рівня ВЕФР-А були визначені достовірно більш високі концентрації цього цитокіну в гострий період захворювання у

Таблиця 3 – Клінічні події, що відбулися у пацієнтів в гострий та віддалений періоди захворювання, залежно від поліморфізму гена ВЕФР-А (rs 2010963)

Ускладнення ГІМ в госпітальному періоді				
Події		GG	GC+CC	p
Загальна кількість ускладнень, n (%)		32(45,7)	37(56,9)	1,69 p=0,193
СН за Killip II-III, n (%), Killip IV, n (%)		12(17,1) 7(10,0)	14/21,5 4/6,2	0,42 p=0,518 0,67 p=0,414
Гостра аневризма серця, n (%)		3(4,3)	7/10,8	2,07 p=0,151
Порушення ритму	ФП, n (%)	4(5,7)	6/9,4	p=0,326
	ШТ, n (%)	0	3/ 4,6	p=0,217
	ШЕ, n (%)	6(8,6)	3/ 4,6	P=0,565
Події, що відбулися протягом 6 місяців спостереження				
Повторна госпіталізація з приводу ДСН, n (%)		1(1,4)	5(7,7)	0,088
Повторний ГІМ, n (%)		0	1(1,5)	0,482
Смерть, n (%)		3(4,3)	6(9,2)	0,160
Загальна кількість подій,n(%)		9(12,9)	20(30,8)	0,020

Примітки: ШТ - шлуновчкова тахікардія, ШЕ - шлуночкова екстрасистолія, ДСН - декомпенсована серцева недостатність.

носіїв генотипу GG, він становив 314,01 [159,94-627,66] пг/мл в порівнянні з власниками GC+CC генотипів 221,28 [77,58-440,82] пг/мл, (p=0,045) (**табл. 4**). В той час як через 6 місяців відзначається достовірне збільшення ВЕФР-А в групі GC+CC поліморфного варіанту G634C гена з 221,28 [77,58-440,82] пг/мл до 424,56 [230,60-556,93] пг/мл (p=0,018) (**табл. 4**). Підвищення біомаркеру спостерігалося і у носіїв групи GG, але воно було менш значимим.

Дані в одному дослідженні показують, що носійство генотипу GG асоціювалось з підвищеною концентрацією ВЕФР-А в сироватці крові пацієнтів [11], в іншому - алель С (генотипи GC, CC) була запорукою більш високих показників біомаркера у хворих на ХСН [12]. В дослідженні проведеному на популяції здорових людей, різниці між носіями поліморфних варіантів гена ВЕФР-А (rs 2010963) виявлено не було [4]

Отримані нами результати свідчать, що у носіїв генотипу GG була достовірно вища концентрація ВЕФР-А в гострий період розвитку інфаркту міокарда в порівнянні з носіями GC+CC генотипу. Через 6 місяців нами було встановлено достовірне підвищення біомаркера в групі GC+CC, а міжгрупові розбіжності за рівнем ВЕФР-А втратили достовірність.

При проведенні порівняльного аналізу клініко-гемодинамічних показників зазначених груп хворих показано, що в гострий період в групі GC+CC-генотипів спостерігались достовірні розбіжності по КДО ЛШ (P=0,044), КСО ЛШ (P=0,039). Це свідчить про несприятливу структуру раннього післяінфарктного ремоделювання міокарда у пацієнтів з GC+CC генотипами. Як відомо, раннє ремоделювання ЛШ спостерігається в перші 24-72 години та до 14 діб від початку ГІМ [10]. Несприятлива зміна геометрії та об'ємів серця в гострий період захворювання може привести до розвитку СН та шлуночковим порушенням ритму, збільшення рівня смертності [13]**.** Тому виявлення пацієнтів з високою ймовірністю раннього патологічного ремоделювання ЛШ після ГІМ має суттєве значення для стратифікації ризику в гострій фазі ГІМ (**табл. 5**).

Через 6 місяців після події достовірних відмінностей в розмірах порожнини ЛШ не виявлено. Необхідно відзначити зменшення маси міокарда ЛШ через 6 місяців з 267,28±77,10г до 229,78±78,47г (p=0,015) у носіїв GC+CC генотипів. В той час в групі носіїв GG цей показник залишався без суттєвих змін, що призвело до достовірних міжгрупових розбіжностей (p=0,012) на користь хворих з GC+CC групи. На ряду з цим ми спостерігали тенденцію до збільшення показника тесту з 6-ти хвилинної ходьбою у представників GG групи (p=0,085). Підвищення рівня ВЕФР-А в поєднанні зі зменшенням ММЛШ, стабілізацією показників геометрії ЛШ (КДО, КСО) через 6 міс в групі GC+CC свідчить про важливу роль біомаркера в патогенетичних механізмах післяінфарктного ремоделювання ЛШ.

Як відомо, гіпоксія та ішемія є сильним стимулом продукції ВЕФР-А [14]. Запалення є ще одним важливим фактором активації рівня ВЕФР-А в плазмі крові хворих на ГІМ [15] На ряду з цим, є ряд клініко-експериментальних досліджень, що свідчать про підвищення синтезу ВЕФР-А при механічному розтягненні кардіоміоцитів, збільшенню діастолічного тиску в ЛШ [16,17,18] та розмірів камер серця, що ми спостерігали в нашому дослідженні.

Для виявлення зв'язку між характером перебігу захворювання та поліморфними варіантами гена ВЕФР-А проведено аналіз розвитку несприятливих серцево-судинних подій в залежності від генотипів з побудовою кумулятивних кривих Каплан-Мейера (**рис. 1**).

Таблиця 4 – Дані біохімічних досліджень у пацієнтів обох груп залежно від генотипів поліморфних варіантів гена ВЕФР-А (rs 2010963) в гострий період та через 6 місяців (M±s)

Показник		GG N= 70	GC+CC N =65	M-U, p
ЗХ, ммоль/л	1	4,97±1,43	4,91±1,16	0,850
	2	4,05±1,21	4,26±1,13	0,295
	p	0,002	0,004	
ХСЛПНЩ, ммоль/л	1	2,97±1,23	3,01±1,01	0,303
	2	2,31±0,99	2,48±1,08	0,796
	p	0,002	0,005	
ХСЛПВЩ, ммоль/л	1	1,12±0,28	1,14±0,24	0,761
	2	1,06±0,25	1,06±0,24	0,996
	p	0,224	0,177	
ТГ, ммоль/л	1	1,90±0,87	1,61±0,80	0,023
	2	1,57±0,67	1,57±0,91	0,693
	p	0,027	0,620	
Креатинін, мкмоль/л	1	96,75 [86,30-113,20]	104,40 [88,10-123,60]	0,274
Кліренс креатиніну, мл/хв./1,73 м	1	71,00 [61,00-89,00]	67,50 [56,00-88,00]	0,445
КФК-МВ, ммоль/л	1	121,05 [42,30-275,05]	87,00 [44,90-300,10]	0,458
Тропонін І, нг/мл	1	17,70 [6,77-101,00]	23,07 [4,07-75,50]	0,914
ВЕФР-А, пг/мл	1	314,01 [159,94-627,66]	221,28 [77,58-440,82]	0,045
	2	330,24 [162,80-472,14]	424,56 [230,60-556,93]	0,129
	p	0,593	0,018	
СРП, мг/л	1	11,82±5,19	12,53±5,03	0,531
НТ-проМНУП , пг/мл	1	515,56 [109,91-1727,77]	219,34 [75,70-440,82]	0,821
	2	280,29 [81,39-718,34]	540,01 [461,99-1217,31]	0,074
	P	0,231	0,487	

Примітки: 1 – дані отримані в гострий період захворювання; 2-показники через 6 місяців ЗХ – загальний холестерин; ХСЛПВЩ – холестерин ліпопротеїдів високої щільності; ХСЛПНЩ – холестерин ліпопротеїдів низької щільності; КФК-МВ – креатинфосфокіна́за МВ; СРП – С-реактивний протеїн; НТ-проМНУП – мозковий натрійуретичний пептид.

Криві Каплан-Мейєра демонструють, що пацієнти з ГІМ з елевацією сегмента ST та генотипом GG гена ВЕФР-А мали нижчу кумуляцію комбінованої кінцевої крапки у порівнянні з GC+CC генотипами через 6 місяців спостереження (F-Крит. Кокса p = 0,036).

Для ідентифікації незалежних факторів, що можуть впливати на 6-місячну комбіновану кінцеву точку, проведено уні- та мультиваріативний логістичний аналіз, який представлений в **таблиці 6**.

Уніваріантний регресійний логістичний аналіз предикторів комбінованої кінцевої точки показав, що рівні ВЕФР-А в поєднанні з його генотипами GC+CC, рівень тропоніну I, ускладнений перебіг гострого періоду ГІМ та передня локалізація можуть бути предикторами несприятливого перебігу хвороби протягом 6 місяців спостереження (P<0,0001).

Наші дані співпадають з рядом досліджень, в яких показано, що алель С (генотипи GC/CC) асоціюється з підвищеною концентрацією цитокіна в сироватці крові при хронічній серцевій недостатності [19], ІХС [5] та АГ [20]**.** Не достатньо вивчалась залежність структурно-функціональної зміни міокарда в гострому періоді від поліморфних варіантів гена ВЕФР-А. Ми спостерігали достовірно вищі показники рівня досліджуваного біомаркера в групі GG в гострий період (на 5-7 день) захворювання. Через 6 місяців власники поліморфного генотипу GC+CC мають достовірно вищу концентрацію ВЕФР-А в сироватці крові. При аналізі факторів ризику у нашій групі хворих було встановлено, що стабільна стенокардія, що передувала розвитку ГІМ, зустрічалась достовірно частіше в CG+CC групі.

У дослідженні Han X. та співавт. (2015), виявили, що наявність С алелю поліморфного G634C гена ВЕФР-А (rs 2010963) асоційовано з виникненням ішемічної хвороби серця (ІХС) (ВШ = 1,54, 95% ДІ = 1,07-2,22), при генотипі СС ризик виникнення ІХС збільшується в 2,44 рази [21]. Результати, що представлені Lei Li. та співавт. (2016) узгоджуються з попередніми, та підтверджують зв'язок поліморфізму rs2010963 (G634C) з розвитком ІХС. Суб'єкти, з варіантами генотипів (CG/GG), мали знижений ризик розвитку ІХС в порівнянні з генотипом СС (ВШ = 0,78, 95% ДІ = 0,62-0,99, (*P* = 0,049) [22].

Samira Kalayi Nia та співав. (2016 р.) оцінювали вплив поліморфізму G634C гена ВЕФР-А на тривалість життя та тяжкість перебігу ІХС. Встановили, носії С алелю мали більш високий ризик розвитку ІХС в порівнянні з алелем G (ВШ = 1.66, 95% ДІ = 1.20–2.30; p =002). Проте поліморфізм та наявність С алелю не мали зв'язку з кількісним ураженням коронарних судин, що співпадає з результатами

Таблиця 5 – Клініко-гемодинамічна характеристика обстежених хворих з різними генотипами поліморфних варіантів G634C гена ВЕФР-А (rs 2010963) в гострий період ГІМ та через 6 місяців

Показник		GG N= 70	GC+CC N =65	M-U, c^2 ,p
САТ мм рт.ст., %	1	135,51±24,88	136,11±27,52	0,428
	2	136,11±27,52	130,78±14,32	0,186
	p	0,482	0,307	
ДАТ мм рт.ст.	1	79,19±13,98	82,70±14,39	0,154
	2	82,70±14,36	81,56±11,18	0,484
	p	0,083	0,695	
КДО ЛШ, мл	1	138,85±31,18	150,09±33,09	0,044
	2	144,97±39,70	157,74±50,50	0,261
	P	0,412	0,424	
КСО ЛШ, мл	1	63,53±23,69	73,41±31,09	0,039
	2	69,80±25,95	80,89±39,53	0,308
	P	0,160	0,270	
	P	0,253	0,244	
ДЛП, см	1	4,11±0,47	4,14±0,50	0,606
	2	4,19±0,53		
	P	0,647	0,171	
ФВ, %	1	51,22±13,09	49,97±10,45	0,250
	2	52,54±7,90	49,57±11,96	0,220
	P	0,868	0,620	
E/A	1	1,03±0,50	1,21±0,52	0,136
	2	1,10±0,45	1,17±0,60	0,687
	P	0,271	0,744	
ММЛШ, г	1	264,78±85,82	267,28±77,10	0,607
	2	267,37±74,09	229,78±78,47	0,012
	P	0,670	0,015	
Тривалість дистації під час Т6ХХ, м		359,04±171,70	348,64±191,52	0,085

Примітки: 1 – гострий період хвороби, 2 – дані через 6 місяців, САТ – систолічний артеріальний тиск, ДАТ – діастолічний артеріальний тиск, КДОЛШ – кінцево-діастолічний об'єм лівого шлуночка, КСОЛШ – кінцево-систолічний об'єм лівого шлуночка, ММЛШ – маса міокарда лівого шлуночка, ДЛП – діаметр лівого передсердя.

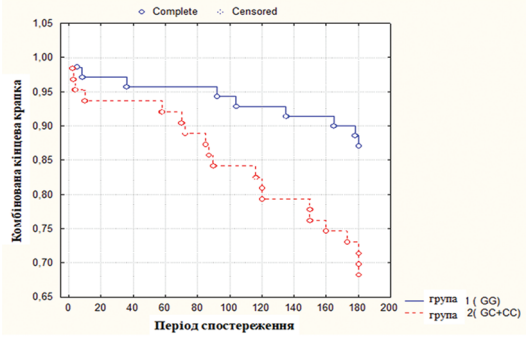


Рис. 1. Криві Каплан-Мейера, що відображають розвиток комбінованої кінцевої точки (смерть/ГІМ/декомпенсація СН/госпіталізація) у хворих на ГІМ з елевацією сегмента ST протягом 6-місячного періоду в залежності від генотипів поліморфних варіантів G634C гена ВЕФР-А (rs 2010963)

нашого дослідження. Показані результати 5-річного спостереження за пацієнтами, результати якого вказують на те, що варіації в гені ВЕФР-А (G634C) пов'язані з серцево-судинною смертністю (p=0.004) [23].

Поліморфізм G634C гена ВЕФР-А асоціюється з несприятливим виходом хворих, після перенесеного ГІМ. Так, Douvaras P., та співав. (2009) показали, що носійство генотипу СС асоційовано з виникненням серцевої недостатності у хворих, що перенесли ГІМ. Автори виявили, що носії генотипу СС мали в 7 разів вищий ризик розвитку СН зі зниженою ФВЛШ в порівнянні з GC генотипом (p=0.016) та в 5 разів більший ризик розвитку СН ніж у носіїв генотипу GG (p=0,05) [24]. Хоча в нашій популяції достовірної різниці в зміні ФВ не виявлено, проте виявлено більш висока частота декомпенсованої СН, достовірне зростання НТ-проНМУП, зменшення толерантності до фізичного навантаження.

Petrovic D. та співав. (2007) виявили, що генотип СС може бути фактором ризику розвитку ГІМ у пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу в порівнянні з CG/GG генотипами (17,5 проти 9,2%, p = 0,019) [12]. В нашому дослідженні у групі носіїв GC+CC була більш висока частота ЦД 27,7% проти 21,4%, але ці відмінності не були статистично достовірними. Наявність ЦД, вірогідно із-за недостатньої кількості обстежених, достовірно не впливала на перебіг захворювання при 6-місячному періоді спостереження.

Таблиця 6 – Фактори, що впливають на 6-місячну комбіновану кінцеву точку

Дані	β-коефіцієнт	ВШ	95% ДІ	P
Уніваріативний логістичний аналіз (c^2 =61,293; P< 0,0001)				
ВЕФР, пг/мл	-0,0054671	1,0055	1,0007 - 1,0103	0,0241
Тропонін І, нг/мл	-1,8578	1,0111	1,0007 – 1,0215	0,0358
ГХ в анамнезі	1,61655	5,0357	0,2234 -113,4925	0,3091
ГІМ_в_анамнезі	0,25425	1,2895	0,0477 - 34,8451	0,8798
Killip II-III ст.	-0,98743	0,3725	0,0536 - 2,5869	0,3179
Куріння	-0,49898	0,6071	0,0328 - 11,2510	0,7376
Передня локалізація ГІМ	1,98807	7,3014	1,1181 - 47,6782	0,0378
ЗХС, ммоль/л	-0,75157	0,4716	0,0000 - 2143662,5773	0,9234
ЛПНЩ, ммоль/л	-0,27601	0,7588	0,0000 - 3485188,0009	0,9719
ЛПВЩ, ммоль/л	-7,55919	0,0005	0,0000 - 15327,2551	0,3889
ТГ, ммоль/л	-0,82802	0,4369	0,0000 - 8,0009	0,9447
Порушення серцевого ритму	-2,00347	0,1349	0,0157 - 1,1565	0,0676
Спадковість	-5,48592	0,0041	0,0000 - 0,4361	0,0209
Нестабільна стенокардія до ІМ	-1,55459	0,2113	0,0149 - 2,9884	0,2501
Ускладнений перебіг гострого періоду ГІМ	6,80237	899,9741	4,0151 - 201726,2408	0,0138
ЦД 2Т	2,98372	19,7611	0,8341 - 468,1875	0,0647
Багатосудинне ураження	1,37022	3,9362	0,8228 - 18,8312	0,0862
GC/CC генотип гена ВЕФР-А	5,89420	362,9263	2,5366 - 51925,3407	0,0199
САД, мм.рт.ст	-0,11089	0,8950	0,7972 - 1,0049	0,0604
ДАД, мм.рт.ст	0,20922	1,2327	0,9721 - 1,5631	0,0842
Мультиваріативний логістичний аналіз (c^2 =32,140.; P < 0,0001)				
ВЕФР-А, пг/мл	-0,0015896	1,0016	1,0002 - 1,0029	0,0201
Тропонін І, нг/мл	-0,012610	1,0127	1,0016 – 1,0239	0,0247
Ускладнений перебіг гострого періоду ГІМ	2,23331	9,3307	2,4408 - 35,6689	0,0011
GC+CC генотип гена ВЕФР-А	1,72401	5,6070	1,4777 - 21,2745	0,0113

Ймовірно, що окремі генотипи гена ВЕФР-А можуть бути причиною низької концентрації цитокіна в сироватці крові, та в свою чергу, порушень колатерального та мікроциркуляторного русла в зоні ішемії міокарда і, як наслідок, збільшення зони некрозу. Таким чином, поліморфізм гена ВЕФР 634 (G/C) потенційно можливо розглядати як маркер ризику ІХС та несприятливого клінічного перебігу ГІМ. Отримані результати нашого дослідження дозволяють припустити, що комбінація генетичного тестування з традиційними факторами ризику можуть значно підвищити точність прогнозування, персоніфікувати терапевтичні схеми лікування.

Висновки

1. Виявлено достовірно вищі рівні ВЕФР-А у носіїв генотипу GG в порівнянні з генотипами GC+CC та більш виражені зміни геометрії лівого шлуночка у хворих в гострому періоді інфаркту міокарда.

2. Встановлено, що рівень ВЕФР-А при наявності GC+CC генотипу та ускладнений перебіг в гострому періоді являються чутливими предикторами несприятливих подій протягом 6 місяців спостереження після перенесеного ГІМ з елевацією сегмента ST.

Перспективи подальших досліджень. Незважаючи на сучасні підходи в лікуванні гострого інфаркту міокарда, летальність в цій групі хворих залишається високою. Тому удосконалення стратифікації ризику на сьогоднішній день залишається актуальним. У подальших дослідженнях планується детально дослідити взаємозв'язок рівня ВЕФР-А та ефективності антитромбоцитарної терапії у зазначеної групи хворих.

Referenses

1. Bao P, Kodra A, Tomic-Canic M, Golinko MS, Ehrlich HP, Brem H. The role of vascular endothelial growth factor in wound healing. *J Surg Res*. 2009; 153: 347–58. PMID: 19027922 PMCID: PMC2728016. doi: 10.1016/j.jss.2008.04.023
2. Hervas A, de Dios E, Forteza MJ, Miñana G, Nuñez J, Ruiz-Sauri A, et al. Intracoronary Infusion of Thioflavin-S to Study Microvascular Obstruction in a Model of Myocardial Infarction. *Rev Esp Cardiol*. 2015; 68(11): 928–34. PMID: 26253860. doi: 10.1016/j.rec.2015.04.016
3. Hojo Y, Ikeda U, Zhu Y, Okada M, Ueno S, Arakawa H, et al. Expression of vascular endothelial growth factor in patients with acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2000; 35: 968–73. doi: 10.1016/S0735-1097(99)00632-4
4. Al-Habboubi HH, Sater MS, Almawi AW, Al-Khateeb GM, Almawi WY. Contribution of VEGF polymorphisms to variation in VEGF serum levels in a healthy population. *Eur Cytokine Netw*. 2011; 22(3): 154-8. PMID: 21982816. doi: 10.1684/ecn.2011.0289
5. Watson CJ, Webb NJ, Bottomley MJ, Brenchley PE. C. Identification of polymorphisms within the vascular endothelial growth factor (VEGF) gene: correlation with variation in VEGF protein production. *Cytokine*. 2000; 12(8): 1232–5. PMID: 10930302. doi: 10.1006/cyto.2000.0692
6. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. European Heart Journal. 2017; 66: 1–66. PMID: 28886621. doi:10.1093/eurheartj/ehx393
7. *Nakaz № 455 MOZ Ukrayiny* vid 02.07.2014. Unifikovanyy klinichnyy protokol ekstrenoyi, pervynnoyi, vtorynnoyi (spetsializovanoyi) ta tretynnoyi (vysokospetsializovanoyi) medychnoyi dopomogy «Gostryy koronarnyy syndrom z elevatsiyeyu segmenta ST». Available from: http://mtd.dec.gov.ua/images/dodatki/2014_455_GKS/2014_455%20YKPMD_GKS.pdf.
8. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, et al. ESC Scientific Document Group. 2016 ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: the task force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail*. 2016; 18: 891–975. PMID: 27206819. doi: 10.1093/eurheartj/ehw128
9. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti R E, Michel A, Michel B, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *European Heart Journal*. 2018 Sep 1; 39(33): 3021–104. PMID: 30165516. Doi: 10.1093/eurheartj/ehy339
10. Sutton J M, Scott CN. A prediction role for left ventricular dilatation post-MI? *Europ Heart J*. 2002; 23: 509-11. PMID: 11922636. doi: 10.1053/euhj.2001.3026
11. Vander MP, De Boer RA , White HL, Van der Steege G, Hall AS, Voors AA, et al. The VEGF +405 CC promoter polymorphism is associated with an impaired prognosis in patients with chronic heart failure: a MERIT-HF substudy. *J Card Fail*. 2005; 11(4): 279-84. PMID: 15880336. doi: 10.1016/j.cardfail.2004.11.006
12. Petrovic D, Verhovec R, Globocnik Petrovic M, Osredkar J, Peterlin B. Association of vascular endothelial growth factor gene polymorphism with myocardial infarction in patients with type 2 diabetes. *Cardiology*. 2007; 107(4): 291–5. PMID: 17264508. doi: 10.1159/000099064
13. Olivier H, Stefano C, Selton-Suty C, Juillière Y, Donal E, Magne J, et al. Prediction of Left Ventricular Remodeling after a Myocardial Infarction: Role of Myocardial Deformation: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLOS ONE*. 2016 Dec 30. PMID: 28036335. PMCID: PMC5201304. doi: 10.1371/journal.pone.0168349
14. Ebrahimian TG, Tamarat R, Clergue M, Duriez M, Levy BI, Silvestre JS. Dual effect of angiotensin-converting enzyme inhibition on angiogenesis in type 1 diabetic mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2005; 25(1): 65–70. PMID: 15528473. doi: 10.1161/01.ATV.0000149377.90852.d8
15. Ferroni P, Della-Morte D, Palmirotta R, Rundek T, Guadagni F, Roselli M. Angiogenesis and hypertension: the dual role of anti-hypertensive and anti-angiogenic therapies. *Curr Vasc Pharmacol*. 2012; 10(4): 479–93. doi: 10.2174/157016112800812836
16. Leychenko A., Konorev E., Jijiwa M., Matter M.. Stretch-Induced Hypertrophy Activates NFkB-Mediated VEGF Secretion in Adult Cardiomyocytes. *PLoS ONE*. 2011 Dec 13: 6. PMID: 22174951. PMCID: PMC3236775. Doi: 10.1371/journal.pone.0029055
17. Li J, Hampton T, Morgan J P, Simons M. Stretch-induced VEGF expression in the heart. *J Clin Invest*. 1997 Jul 1; 100 (1): 18–24. PMID: 9202052. PMCID: PMC508160. doi: 10.1172/JCI119510

18. Zheng W, Seftor EA, Meininger CJ, Hendrix MJ, Tomanek RJ. Mechanisms of coronary angiogenesis in response to stretch: role of VEGF and TGF-beta. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2001 Feb; 280(2): H909-17. PMID:11158993. doi: 10.1152/ajpheart.2001.280.2.H909
19. Wojakowski W, Maslankiewicz K, Ochala A, Wyderka R, Zuk-Popiolek I, Flak Z, et al. The pro- and anti-inflammatory markers in patients with acute myocardial infarction and chronic stable angina. *Int J Mol Med*. 2004 Aug; 14(2): 317-22. PMID: 15254785. doi: 10.3892/ijmm.14.2.317
20. Lacchini R, Luizon MR, Gasparini S, Ferreira-Sae MS, Schreiber R, Nadruz W, et al. Effect of Genetic Polymorphisms of Vascular Endothelial Growth Factor on Left Ventricular Hypertrophy in Patients With Systemic Hypertension. *Am J Cardiol*. 2014; 113: 491e496. PMID: 24321896. doi: 10.1016/j.amjcard.2013.10.034
21. Han X, Liu L, Niu J, Yang J, Zhang Z. Association between VEGF polymorphisms (936c/t, -460t/c and -634g/c) with haplotypes and coronary heart disease susceptibility. *Int J Clin Exp Pathol*. 2015; 8(1): 922-7.
22. Li L, Pan Y, Zhang D. Association of Genetic Polymorphisms on Vascular Endothelial Growth Factor and its Receptor Genes with Susceptibility to Coronary Heart Disease. *Med Sci Monit*. 2016; 22: 31–40. PMID: 26726843. PMCID: PMC4706102. doi: 10.12659/MSM.895163
23. Nia SK, Ziaee S, Boroumand MA, Anvari MS, Pourgholi L, Jalali A. The impact of vascular endothelial growth factor +405 C/G polymorphism on long-term outcome and severity of coronary artery disease. *Journal of Clinical Laboratory Analysis*. 2017; 31(4): e22066. PMID: 27704620. doi: 10.1002/jcla.22066
24. Douvaras P, Antonatos DG, Kekou K, Patsilinakos S, Chouliaras G, Christou A, et al. Association of VEGF gene polymorphisms with the development of heart failure in patients after myocardial infarction. *Cardiology.* 2009; 114(1): 11-8. PMID: 19332989. doi: 10.1159/000210189

УДК 616.127-005.8-036.11-037:575.174.015.3

РОЛЬ ОДНОНУКЛЕОТИДНОГО ПОЛИМОРФИЗМА G634C ГЕНА ВЭФР-А У БОЛЬНЫХ С ОСТРИМ ИНФАРКТОМ МИОКАРДА В БЛИЖАЙШИЙ И ОТДАЛЕННЫЙ ПЕРИОДЫ

Копица Н. П., Кутя И. Н., Гилева Я. В.

Цель исследования – изучить ассоциации между однонуклеотидным полиморфизмом G634C гена ВЕФР-А (rs 2010963) с факторами сердечно-сосудистого риска, степенью коронарного повреждения, характером структурно-функциональных изменений миокарда, течением госпитального и 6 месячного периода наблюдения у пациентов, перенесших острый инфаркт миокарда с элевацией сегмента ST.

Обследовано 135 пациентов с острым инфарктом миокарда с элевацией сегмента ST, 109 (80,7%) мужчин и 26 (19,3%) женщин, в среднем возрасте (59,21±8,92) лет. Уровень ВЭФР-А определяли иммуноферментным методом с использованием набора реактивов IBLINTERNATIONAL GMBH, (Германия). Исследование аллельного полиморфизма G634C гена ВЭФР-А (rs 2010963) проводили методом полимеразной цепной реакции в реальном времени.

Распределение генотипов гена ВЭФР-А (rs 2010963) у больных острым инфарктом миокарда с элевацией сегмента ST показали следующую частоту: GG, GC и CC соответственно – 51,9%, 47,4%, и 0,7%. Дальнейший анализ проводился в двух группах – у пациентов с GG-генотипом (n=70) и носителей GC+CC-генотипов (n=65). У носителей генотипа GC+CC чаще повреждалась передняя стенка левого желудочка (p=0,022). Частота возникновения комбинированной конечной точки через 6 месяцев была достоверно выше у генотипов GC+CC гена ВЭФР-А (p=0,020). Унивариантный регрессионный логистический анализ показал, что уровни ВЭФР-А в сочетании с его генотипами GC+CC, наследственность, осложненное течение острого периода инфаркта миокарда и передняя локализация могут быть предикторами неблагоприятного течения заболевания на протяжении 6 месяцев наблюдения (p<0,0001).

Установлено, что уровень ВЭФР-А при наличии GC+CC генотипа и осложненное течение в остром периоде являются чувствительными предикторами неблагоприятных событий на протяжении 6 месяцев наблюдения после перенесенного инфаркта миокарда с элевацией сегмента ST.

Ключевые слова: острый инфаркт миокарда с элевацией сегмента ST, полиморфизм G634C гена ВЭФР-А (rs2010963), васкулоэндотелиального фактор роста-А.

UDC 616.127-005.8-036.11-037:575.174.015.3

The Role of Mononucleotide G634c VEGF-A Gene Polymorphism in Patients with Myocardial Infarction in Acute and Remote Periods

Kopytsa N. P., Kutya I. N., Hilova Ya.V.

Abstract. *The purpose of the research* was to study the relationship of mononucleotide G634C VEGF-A gene polymorphism (rs 2010963) and factors of cardiovascular risk, degree of coronary damage, pattern of structural and functional changes of myocardium, course patients with ST-segment elevation myocardial infarction during hospital and remote (6 months) periods.

Material and methods. 135 patients with STEMI were examined. There were 109 (80.7%) males and 26 (19.3%) females, with average age (59.21±8.92) years. The level of VEGF-A was determined with the help of enzyme immunoassay method by using the IBLINTERNATIONAL GMBH reagent kit, (Germany). Allelic G634C VEGF-A gene polymorphism (rs 2010963) was detected by using the polymerase chain reaction (PCR) method in real time. Blood for determination of VEGF-A level and genetic studies was collected on 5th day after ST-segment elevation myocardial infarction.

Results and discussion. Genotype distribution of the polymorphic G634C VEGF-A gene (rs 2010963) in patients with ST segment elevation GIM had the following frequency: GG – 51.9%, GC – 47.4%, and CC – 0.7%. Further analysis was performed out in two groups: in patients with a GG-genotype (n=70) and with GC- and CC-genotypes (n=65). Patients with GC+CC genotypes had damaged anterior wall of left ventricle more frequently (p=0,022). Significant difference was detected in the occurrence of combined endpoint after 6 months of observation. Its frequency was significantly higher in the GC+CC-genotypes group (p=0,020). Significantly higher concentration of VEGF-A level was determined in the acute period of the disease in patients with GG-genotype: its level was 314.01 [159.94-627.66] pg/ml, and in GC+CC- genotypes group it was 221.28 [77.58- 440.82] pg/ml, (p = 0.045). In the acute period, there were significant differences in left ventricle end-diastolic volume (P=0.044) and left ventricle end-systolic volume (P=0.039) in the GC+CC-genotypes group. After 6 months no difference in the size of left ventricle cavity was detected. Univariate regression logistic analysis showed that VEGF-A levels in combination with GC+CC-genotypes, heredity, complicated anterior myocardial infarction. The latter could be predictors of adverse events within 6 months (P<0.0001).

Conclusion. The patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction had significantly higher levels of VEGF-A, and more expressed pronounced changes in left ventricular geometry in GG-genotype group compared to the GC+CC-genotypes group. VEGF-A level, GC+CC-genotypes and complicated course in acute period were high-sensitive predictors of adverse events within 6 months after ST-segment elevation myocardial infarction.

Keywords: acute ST-segment elevation myocardial infarction, vasculoendothelial growth factor-A (VEGF-A), G634C VEGF-A gene polymorphism (rs 2010963).

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 30.07.2019 р.
Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs05.01.125
УДК 616.12–005.4]–03–08

Королюк О. Я.

ОСОБЛИВОСТІ КЛІНІЧНИХ ПРОЯВІВ ТА УСКЛАДНЕНЬ У ХВОРИХ НА ІШЕМІЧНУ ХВОРОБУ СЕРЦЯ З МЕТАБОЛІЧНИМ СИНДРОМОМ У ЗАЛЕЖНОСТІ ВІД РІВНЯ ТРИГЛІЦЕРИДІВ КРОВІ

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, кафедра внутрішньої медицини № 2, Україна

olga_korolyuk@ukr.net

Гіпертригліцеридемію виявляють у 74% пацієнтів з метаболічним синдромом. Не зважаючи на появу нових доказів про її незалежний вплив на ризик серцево–судинних ускладнень та смертність, вона розглядається як фактор резидуального ризику після холестерину ліпопротеїнів низької щільності (ХС ЛПНЩ). Для з'ясування особливостей клінічних проявів, метаболічних порушень та довгострокових серцево–судинних ускладнень у хворих на ішемічну хворобу серця з метаболічним синдромом обстежено 107 пацієнтів. За рівнем тригліцеридів крові <1,7 та ≥1,7 ммоль/л учасників поділено на групу 1 (n=58, 28 чоловіків, 21 жінка) та групу 2 (n=58, по 29 чоловіків та жінок). У хворих групи 1 частіше виникала фібриляція передсердь (24,5% vs. 10,3%, p=0,07) та дилатація камер серця з появою регургітації на атріовентрикулярних клапанах (59,2% vs. 32,7%, p=0,007). У пацієнтів з гіпертригліцеридемією виявлено вищі рівні Log (тригліцериди / холестерин ліпопротеїнів високої щільності) і продукту акумуляції ліпідів (p<0,0001), інсуліну і С–пептиду натще (p<0,003), глікемії в усіх точках орального глюкозотолерантного тесту (p<0,02) та індексу HOMA (p<0,002), але нижчі індекси Matsuda і deFronzo (p<0,005), а також вищу частоту стеатозу печінки (81% vs. 55%, p=0,01) та патології жовчного міхура (55,2% vs. 34,7%, p=0,051). У 55,2% жінок групи 2 проведено гістероваріектомію (vs. 34,7% у групі 1, p=0,018). За 40 місяців зафіксовано 27 нових випадків діабету (23,8% у групі 1 та 41,5% у групі 2, кумулятивні частки виживання 72,8% і 35,4% відповідно, p=0,039). Не зважаючи на тривалий прийом аторвастатину у дозах 20–40 мг, за 50 місяців спостереження документовано 53 госпіталізації з приводу гострого коронарного синдрому, серцевої недостатності чи порушення ритму, з них 3 фатальні (у 30,6% пацієнтів групи 1 та 65,5% групи 2, кумулятивні частки виживання 69,0% та 30,7% відповідно, p=0,0002), причому у групі 2 навіть в осіб із вмістом ХС ЛПНЩ <1,8 ммоль/л.

Ключові слова: тригліцериди крові, ішемічна хвороба серця, діабет, серцево–судинні ускладнення.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дана робота є фрагментом НДР кафедри внутрішньої медицини № 2 ЛНМУ ім. Данила Галицького «Метаболічні предиктори перебігу хвороб внутрішніх органів на фоні ожиріння та їх прогностичне значення», № держ. реєстрації 0107U001050.

Вступ. У нормі сироватковий рівень тригліцеридів (ТГ) натще складає ≤1,69 ммоль/л. Рівні в межах 1,7–2,25 / 2,26–11,29 / 11,3–22,57 / ≥22,58 ммоль/л вважаються відповідно м'якою / помірною / тяжкою та дуже тяжкою гіпертригліцеридемією (ГТЕ). Ризик серцево–судинних захворювань (РССЗ) при помірній ГТЕ більш виражений, ніж при тяжкій [1]. Разом зі зниженням рівня холестерину ліпопротеїнів високої щільності (ХС ЛПВЩ), ГТЕ часто входить у кластер метаболічного синдрому (МС), хоча і не є його обов'язковим компонентом. З–поміж усіх критеріїв МС, частота ГТЕ складає 74%, посідаючи друге місце після артеріальної гіпертензії (АГ). Серед осіб з МС це порушення найчастіше виявляють у пацієнтів із атеросклеротичними хворобами, тоді як при тяжкій серцевій недостатності (СН) поширеність ГТЕ значно нижча [2].

Роль ТГ як незалежного фактора РССЗ чітко не встановлена. Багато досліджень свідчать, що ГТЕ підвищує ризик, хоча і не так сильно, як загальний холестерин (ХС) та холестерин ліпопротеїнів низької щільності (ХС ЛПНЩ) [3, 4]. Незалежна роль ГТЕ часто нівелюється при одночасному урахуванні впливу ХС ЛПНЩ та ХС ЛПВЩ [5, 6]. За даними досліджень Hoorn та Nurses' Health, підвищений РССЗ існує лише при поєднанні ГТЕ з високим рівнем ХС неЛПВЩ [7, 8]. Два інші великі дослідження не виявили зв'язку ГТЕ з ризиком

першого гострого коронарного ускладнення [9] та великих коронарних подій [10].

Опубліковані цього року настанови ECS щодо ведення діабету, прediабету та ССЗ акцентують на пріоритетності зниження ХС ЛПНЩ статинами (*клас доказів I, рівень А);* у якості альтернативи рекомендовано додавання езетимібу *(I, B)* або призначення інгібіторів PCSK9 *(I, A).* Лише після досягнення цільових рівнів ХС ЛПНЩ, пацієнтам з ГТЕ і низьким вмістом ХС ЛПВЩ рекомендовано зменшення маси тіла, обмеження алкоголю та призначення фібратів *(IIa, B)* [11].

З іншого боку, з'являється все більше доказів про незалежний вплив ГТЕ на РССЗ. Проведене в кінці 80–х років Паризьке проспективне дослідження, яке включало 943 пацієнти з діабетом і прediабетом, продемонструвало, що тільки рівень ТГ крові корелював з коронарною смертністю [12]. Два пізніші метааналізи встановили, що рівень ТГ крові незалежно пов'язаний з ризиком ішемічної хвороби серця (ІХС), інфаркту міокарда (ІМ) та смерті [3, 13]. Встановлено зв'язок ГТЕ з підвищеним ризиком утворення атеросклеротичних бляшок навіть серед пацієнтів, які досягли цільових рівнів ХС ЛПНЩ під впливом статинів [14].

Отже, ГТЕ є частим проявом, хоч і не обов'язковим компонентом МС. Не зважаючи на появу нових доказів, на сьогодні цю дисліпідемію розглядають лише як фактор резидуального РССЗ, а потреба і методи зниження ТГ крові досі чітко не визначені.

Мета роботи: з'ясувати особливості клінічних проявів, метаболічних порушень та довгострокових серцево–судинних ускладнень у хворих на ІХС з МС у залежності від рівня ТГ крові.

Матеріал та методи дослідження. Після підписання інформованої згоди у дослідження включено 107 пацієнтів (57 чоловіків та 50 жінок) з верифікованим діагнозом ІХС (наказ МОЗ України № 436 від 03.07.2006) та МС, який встановлювали за наявності ≥3 критеріїв Міжнародної федерації з вивчення діабету, 2005. Усім учасникам проведено антропометрію з вимірюванням зросту, маси тіла, індексу маси тіла (ІМТ = зріст у м / [маса тіла у кг]^2), окружностей талії і стегон та обчисленням їх співвідношення (ОТ/ОС); визначення високочутливого С–реактивного протеїну імуноферментним методом (набір ХЕМА, Росія), фібриногену гравіметричним методом (набір Біофарма, Україна), креатиніну з розрахунком швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) за формулою MDRD, активності γ–глутамілтрансферази (ГГТ) і трансаміназ (стандартні набори CORMAY, Польща) у сироватці крові, глікованого гемоглобіну (А1с) у цільній венозній крові методом йонообмінної хроматографії та рівні ХС, ТГ, ХС ЛПВЩ у сироватці крові (стандартні набори HUMAN, Німеччина, біохімічний аналізатор Stat fax 1904 Plus), оральний глюкозотолерантний тест (ОГТТ) з визначенням глюкози в плазмі крові глюкозооксидазним методом, інсуліну та С–пептиду у сироватці крові методом твердофазової ензимної імуносорбції (набори DRG Instrumentals GmbH, Німеччина; аналізатор TECAN sunrise remote F 039300) у чотирьох точках – натще, та на 30–й, 60–й і 120–й хвилинах після перорального вживання 75 г глюкози, розчиненої у воді, з подальшим розрахунком індексів чутливості до інсуліну за формулами:

- HOMA–IR = $I_{0'} \times Г_{0'}/22,5$, де $I_{0'}$ – інсулін натще у мкОд/мл, $Г_{0'}$ – глюкоза натще у ммоль/л [15].
- Індекс Matsuda = $10000/\sqrt{(I_{0'} \times Г_{0'})} \times (I_c \times Г_c)$, де $I_{0'}$ – інсулін натще, I_c – середні значення інсуліну впродовж ОГТТ у мкОд/мл; $Г_{0'}$ – глюкоза натще, $Г_c$ – середні значення глюкози впродовж ОГТТ у мг/дл [16]
- Розподільний індекс DeFronzo = нППК $I/Г_{0'–120'}$ × індекс Matsuda, де нППК $I/Г_{0'–120}$ – відношення наростаючих площ інсуліну і глюкози впродовж ОГТТ [17]

Концентрацію ХС ЛПНЩ розраховували за формулою Фрідвальда, ХС неЛПВЩ – як різницю між ХС і ХС ЛПВЩ. Визначали відношення ТГ/ХС ЛПВЩ та його логарифм, нульове значення якого відповідає діаметру часточок ЛПНЩ 25,5 нм і відмежовує нормальний тип А (від'ємні значення) від атерогенного типу В (додатні значення) [18]. У якості маркера ектопічного відкладання ліпідів розраховували продукт акумуляції ліпідів (ПАЛ) за формулами: ПАЛ = (ОТ – 58) × ТГ для жінок, ПАЛ = (ОТ – 65) × ×ТГ для чоловіків, де ОТ – окружність талії [19].

Інструментальні методи включали стандартну електрокардіографію, трансторакальну доплерехокардіографію (апарат Kontron Sigma 44) з визначенням геометричного типу ремоделювання міокарда лівого шлуночка та УСГ органів черевної порожнини (апарат TOSHIBA «Nemio» XG). Критерієм гіпертрофії лівого шлуночка вважали значення індексу маси міокарда лівого шлуночка (іММЛШ) >50 г/м^{2,7} для чоловіків та >47 г/м^{2,7} для жінок відповідно до рекомендацій ECS/ESH, 2018. Стеатоз печінки (СП) діагностували за наявності таких ознак: дифузна гіперехогенність печінки, погана візуалізація стінок ворітних вен, дорсальне затухання ехосигналу.

Проспективна частина дослідження тривала 50 місяців. У якості комбінованої кінцевої точки обрано документовані випадки госпіталізації з приводу будь–якого з таких ускладнень, у тому числі фатальних: гострий коронарний синдром (ГКС), декомпенсація СН, пароксизмальне порушення ритму.

На підставі отриманих даних аналізували виживання пацієнтів обох груп методом Каплана–Мейєра, оцінюючи кумулятивну частку виживання (КЧВ) із застосуванням F–критерію Кокса для порівняння груп.

Статистична обробка результатів дослідження проводилась за допомогою програми «Statistica for Windows 6.0» (Statsoft, USA). Оскільки розподіл показників не відповідав розподілу Ґауса, використовували непараметричні методи. Відносні величини представлено у відсотках, групи порівнювали за точним тестом Фішера. Кількісні величини представлено як медіану [25–й; 75–й квартилі], порівняння проводили за критерієм Манн–Уітні. Кореляційні зв'язки оцінювали за коефіцієнтом Кендалла (т). Критичний рівень значимості приймали рівним 0,05.

Висновок комісії з питань етики при ЛНМУ ім. Данила Галицького (протокол №3 від 23.03.2009): надані для експертизи матеріали дослідження науково обґрунтовані та включають заходи забезпечення безпеки здоров'я людини, людської гідності та морально–етичних норм у відповідності до принципів Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення науково–медичних досліджень із поправками (2000 та 2008), Універсальної декларації з біоетики та прав людини (1997), Конвенції Ради Європи з прав людини та біомедицини (1997). Кожен пацієнт підписував інформовану згоду на участь у дослідженні, і вжиті всі заходи для забезпечення анонімності пацієнтів.

Результати дослідження. Серед учасників було 33 пацієнти із стабільними формами ІХС (стабільна стенокардія II–IV функціональних класів або післяінфарктний кардіосклероз), 38 з нестабільною стенокардією, 14 з ІМ без елевації сегмента ST та 22 з ІМ з елевацією сегмента ST, яких поділено на дві групи за рівнем ТГ. До групи 1 увійшло 49 пацієнтів (28 чоловіків та 21 жінка) з рівнем ТГ <1,7 ммоль/л; до групи 2 – 58 пацієнтів (по 29 чоловіків та жінок) з ГТЕ (23 пацієнти з помірною, решта з м'якою ГТЕ).

Групи суттєво не відрізнялись за віком, кількістю пацієнтів з ГКС, перенесеним ІМ чи інсультом, діагностованим атеросклеротичним ураженням артерій нижніх кінцівок або тяжкою застійною СН. Напади ангінозного болю у стані спокою дещо частіше виникали у пацієнтів з ГТЕ, тоді як надуживання алкоголю та (екс–)куріння переважали у групі 1. Медіани показників антропометрії та артеріального тиску також суттєво не відрізнялись, оскільки усі пацієнти мали надмір маси тіла та АГ з кризовим перебігом більш, ніж у половини осіб у кожній групі. Що стосується проявів асоційованого з гіпертензією пошкодження органів, то близько 60% пацієнтів обох груп мали протеїнурію, а частота виявлення зниження ШКФ < 60 мл/хв/1,73м^2 та гіпертрофії лівого шлуночка незначно переважала у групі 2 (**табл. 1**).

Таблиця 1 – Початкові характеристики учасників дослідження

Показник, одиниці	Група 1 (n=49)	Група 2 (n=58)	$p_{1–2}$
Вік, роки	66,0 [58,0; 71,0]	61,5 [53,0; 70,0]	0,237
ГКС,%	67,3	70,7	0,674
Стенокардія спокою,%	51,0	67,2	0,114
Перенесений ІМ,%	44,9	37,9	0,555
Перенесений інсульт,%	30,6	32,7	0,839
ААНК,%	32,7	27,6	0,673
Тяжка застійна СН,%	32,7	27,6	0,673
Куріння,%	36,7	27,6	0,401
Надуживання алкоголю,%	10,2	6,9	0,729
ІМТ, кг/м^2	30,0 [27,0; 34,4]	30,7 [28,1; 33,3]	0,523
ОТ, см	108 [96; 117]	107,5 [96; 117]	0,531
ОС, см	109,0 [102;118]	109 [103;115]	0,933
Відношення ОТ/ОС	30,0 [27,0; 34,4]	30,7 [28,1; 33,3]	0,475
САТ, мм рт.ст.	140 [130; 160]	140 [125; 155]	0,453
ДАТ, мм рт.ст.	85 [80; 100]	85 [80; 90]	0,753
Кризовий перебіг АГ,%	53,1	62,1	0,432
Протеїнурія,%	57,1	60,3	0,844
рШКФ, мл/хв/1,73м^2	85,9 [73,1; 96,4]	77,2 [66,4; 94,9]	0,274
ХХН 3–4,%	59,2	51,2	0,282
ГЛШ,%	69,3	79,3	0,170
ЧСС, уд./хв	79 [70; 94]	78 [67; 91]	0,503
Фібриляція передсердь,%	24,5	10,3	0,069
Атріомегалія,%	61,2	44,8	0,120
РАВК,%	59,2	32,7	0,007
Фібриноген, г/л	3,4 [2,8; 4,1]	3,7 [3,0; 4,0]	0,539
СРП, мг/л	27,0 [20,5; 30,3]	26,8 [23,0; 32,0]	0,629

Примітки: ААНК – атеросклероз артерій нижніх кінцівок, АГ – артеріальна гіпертензія, АТ – артеріальний тиск (С – систолічний, Д – діастолічний), ГКС – гострий коронарний синдром, ГЛШ – гіпертрофія лівого шлуночка, ІМ – інфаркт міокарда, ІМТ – індекс маси тіла; ОТ – окружність талії, ОС – окружність стегон, СРП – С–реактивний протеїн, РАВК – регургітація на атріовентрикулярних клапанах, рШКФ – розрахована швидкість клубочкової фільтрації, ХХН – хронічна хвороба нирок, ЧСС – частота серцевих скорочень.

У пацієнтів групи 1 у 1,8 разів частіше виявляли регургітацію на АВ клапанах (p=0,007), у 1,4 рази частіше атріомегалію (p=0,12) та у 2,4 рази частіше фібриляцію передсердь (p=0,069). Кореляційні зв'язки ФП підсумовано у **табл. 2**.

Таблиця 2 – Значущі кореляційні зв'язки фібриляції передсердь

Показники	т	p
Вік	0,175	0,007
Частота серцевих скорочень	0,257	<0,0001
Тяжка застійна серцева недостатність	0,241	0,0002
Фізична активність	–0,204	0,002
Атеросклероз артерій нижніх кінцівок	0,195	0,003
Протеїнурія	0,140	0,036
Загальний холестерин	–0,170	0,009
Тригліцериди	–0,129	0,049
ХС неЛПВЩ	–0,138	0,035
Індекс маси міокарда лівого шлуночка	0,203	0,002
Індекс розміру лівого шлуночка	0,185	0,005
Фракція викиду лівого шлуночка	–0,234	0,0003
Регургітація на АВ клапанах	0,265	<0,0001
Розмір лівого передсердя	0,308	<0,0001
Розмір правого шлуночка	0,247	0,0002

Серед метаболічних порушень слід відзначити значно вищі значення Log(ТГ/ХС ЛПВЩ) та ПАЛ, глікемії в усіх точках ОГТТ, інсуліну і С–пептиду натще та індексу HOMA–IR, але нижчі показники індексу Matsuda та удвічі нижчі значення розподільного індексу deFronzo у пацієнтів з ГТЕ у порівнянні з групою 1. Інші показники ліпідограми та значення А1с суттєво не відрізнялись між групами (**табл. 3**).

Що стосується комбінації різних варіантів дисліпідемії, то в обох групах найчастіше виявляли підвищені показники ХС та ХС ЛПНЩ у поєднанні з низьким або нормальним вмістом ХС ЛПВЩ (42,9% vs. 41,4% та 24,5% vs. 25,9% відповідно, **рис. 1 А**). У групі 2 було менше пацієнтів з еуглікемією та значно більше пацієнтів з гіперглікемією як натще, так і після навантаження глюкозою (**рис. 1 Б**).

За 40 місяців спостереження зафіксовано 27 нових випадків діабету, 17 з яких виникли у групі 2 – у 10 осіб з м'якою та 7 пацієнтів з помірною ГТЕ (**рис. 2 А**). Виникнення діабету корелювало зі ступенем підвищення ТГ (т = 0,288, p = 0,023). Серед пацієнтів–конвертерів у 81,5% був підвищений початковий рівень ХС ЛПНЩ, а у 55,5% знижений рівень ХС ЛПВЩ. Проте, якщо у групі 1 виникнення діабету не зафіксовано у жодного пацієнта з вмістом ХС ЛПНЩ <1,8 ммоль/л, то у групі 2 таких осіб було п'ять (p_{1-2} = 0,026).

Таблиця 3 – Початкові показники ліпідного і вуглеводного обміну

Показник, одиниці	Група 1 (n=49)	Група 2 (n=58)	p_{1-2}
ХС, ммоль/л	5,4 [4,5; 6,1]	5,6 [4,8; 6,3]	0,225
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	1,00 [0,90; 1,37]	0,96 [0,88; 1,40]	0,697
ХС неЛПВЩ, ммоль/л	3,8 [3,2; 4,9]	4,3 [3,7; 5,1]	0,195
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	3,5 [2,5; 4,4]	3,4 [2,3; 4,1]	0,371
Log(ТГ/ХС ЛПВЩ)	–0,11 [–0,11;0,16]	0,32 [0,21; 0,42]	**<0,0001**
ПАЛ, см×ммоль/л	48,4 [40,3; 70,4]	97,3 [79,5; 112,5]	**<0,0001**
А1с,%	5,1 [4,5; 5,8]	5,4 [4,5; 6,2]	0,175
$Глюкоза_{0'}$, ммоль/л	6,1 [4,8; 6,4]	6,4 [6,0; 6,9]	**0,006**
$Глюкоза_{30'}$, ммоль/л	8,8 [6,8; 9,9]	9,7 [8,0; 10,8]	**0,025**
$Глюкоза_{60'}$, ммоль/л	9,6 [7,8; 11,5]	11,0 [9,8; 13,0]	**0,007**
$Глюкоза_{120'}$, ммоль/л	8,0 [6,4; 10,8]	9,7 [6,8; 12,3]	**0,030**
$Інсулін_{0'}$ мкОд/мл	12,8 [9,1; 18,7]	16,3 [13,7; 24,8]	**0,002**
$Інсулін_{30'}$ мкОд/мл	40,8 [27,5; 69,5]	49,9 [32,5; 70,3]	0,240
$Інсулін_{60'}$ мкОд/мл	67,6 [38,3; 90,3]	77,1 [41,6; 95,5]	0,189
$Інсулін_{120'}$ мкОд/мл	54,8 [32,5; 72,7]	65,7 [41,9; 85,0]	0,115
$С–пепетид_{0'}$, нг/мл	1,99 [1,00; 3,89]	3,30 [2,15; 5,70]	**0,003**
$С–пепетид_{120'}$, нг/мл	6,50 [2,88; 12,10]	8,10 [4,65; 12,90]	0,191
HOMA–IR	3,67 [2,38; 5,50]	5,78 [3,41; 7,54]	**0,001**
Індекс Matsuda	4,03 [2,80; 6,54]	3,04 [2,20; 3,96]	**0,003**
Індекс DeFronzo	62,5 [37,0; 112,3]	31,0 [18,0; 70,2]	**0,005**

Примітки: А1с – глікований гемоглобін, ПАЛ – продукт акумуляції ліпідів.

Що стосується серцево–судинних ускладнень, то за час спостереження комбінованої кінцевої точки досягли 15 пацієнтів (30,6%) групи 1 та 38 пацієнтів (65,5%) групи 2, у тому числі у 24 пацієнти з м'якою ГТЕ та 14 з помірною ГТЕ (**рис. 2 Б**). Ступінь ГТЕ був у прямому сильному кореляційному зв'язку з виникненням ускладнень (т = 0,288,

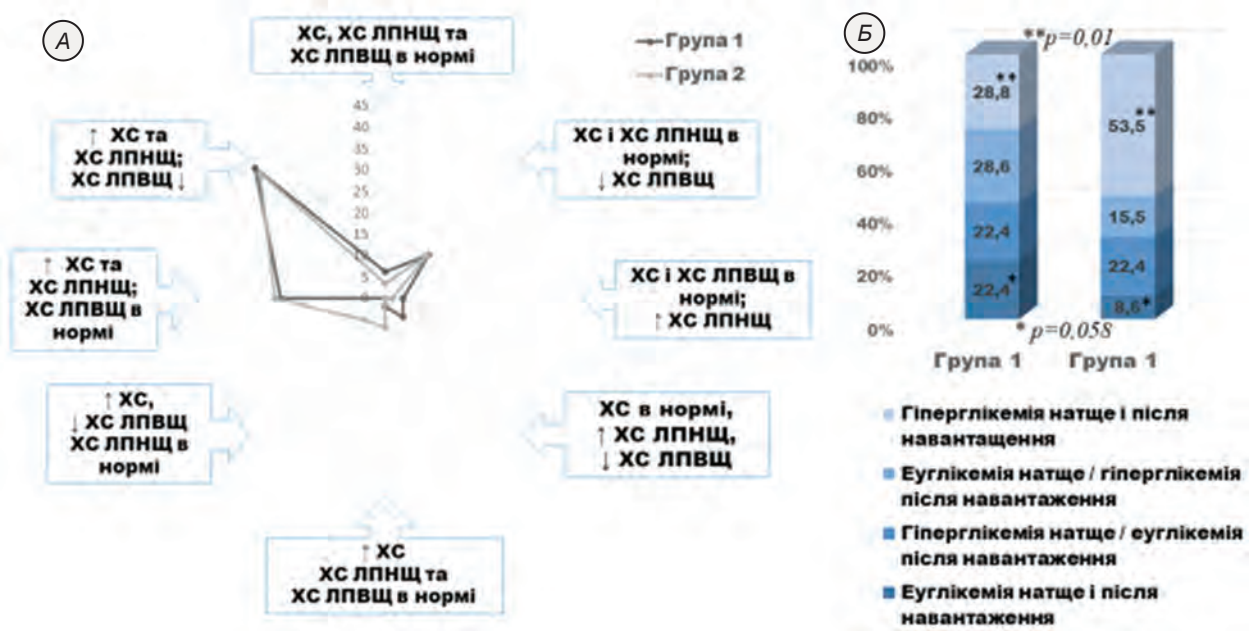


Рис. 1. Частота різних варіантів дисліпідемій (А) та дисглікемій (Б) в учасників дослідження

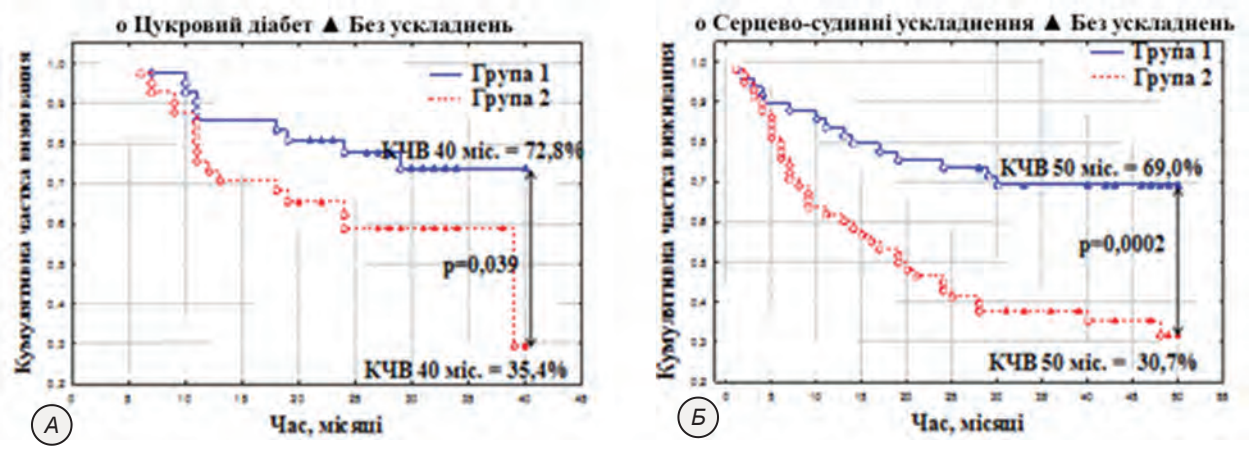


Рис. 2. Криві виживання учасників дослідження у залежності від виникнення діабету (А) та серцево–судинних ускладнень (Б)

p<0,0001). Не зважаючи на те, що усі пацієнти тривало приймали аторвастатин у добових дозах 20–40 мг, у 75,5% пацієнтів з ускладненням рівень ХС ЛПНЩ був підвищеним. Однак, якщо у групі 1 ускладнення практично не виникали в осіб з рівнем ХС ЛПНЩ <1,8 ммоль/л, то в групі 2 вони виникли у 12 пацієнтів (p_{1-2} = 0,003), що чудово демонструє феномен резидуального ризику при ГТЕ. Серед осіб з ускладненнями вміст ХС ЛПВЩ був зниженим у 35 пацієнтів (66,0%), 26 з яких належали до групи 2 (p_{1-2} = 0,004).

Аналізуючи коморбідність, треба відзначити, що 55,2% жінок з ГТЕ були у стані хірургічної менопаузи внаслідок гістеровариектомії, тоді як у групі 1 такий стан документовано у 19% жінок (p=0,018). Ознаки стеатозу печінки виявлено у більшості учасників дослідження зі значною перевагою у групі 2. Встановлено прямий сильний кореляційний зв'язок між стеатозом і тяжкістю ГТЕ (т =0,242, p=0,0002). Ступінь підвищення печінкових ферментів у жодного пацієнта не відповідав критеріям стеатогепатиту, хоча медіана АлАТ була дещо вищою у групі 2. Крім того, у 55,2% пацієнтів групи 2 виявлено патологію жовчного міхура, до якої віднесено УСГ ознаки біліарного сладжу, холелітіазу, хронічного холециститу або стан після холецистектомії, тоді як у групі 1 ці порушення були лише у третини пацієнтів (**табл. 4**). Патологія жовчного міхура була у прямому зв'язку зі ступенем ГТЕ (т = 0,133, p = 0,041).

Обговорення отриманих результатів. Частіше виявлення ФП у пацієнтів з нижчим рівнем ТГ крові відповідає результатам нещодавньої публікації, у якій вивчали асоціації між компонентами МС та ризиком ФП в учасників дослідження SPRINT.

Таблиця 4 – Коморбідні стани в учасників дослідження

Показник, одиниці	Група 1 (n=49)	Група 2 (n=58)	p_{1-2}
Гістероваріектомія,%	19,0	55,2	**0,018**
Стеатоз печінки,%	55,1	81,0	**0,006**
АлАТ, МО/л	0,49 [0,38; 0,61]	0,56 [0,40; 0,64]	0,201
АсАТ, МО/л	0,42 [0,35; 0,56]	0,42 [0,32; 0,56]	0,790
ГГТ, МО/л	38,1 [29,2; 56,7]	40,1 [25,6; 64,2]	0,642
Патологія жовчного міхура,%	34,7	55,2	0,051
Холецистектомія,%	8,2	10,3	0,753

Примітки: АлАТ – аланінамінотрансефраза, АсАТ – аспартатамінотрансфераза, ГГТ – γ–глутамілтрансфераза.

З ризиком ФП істотно корелювали вік, раса, серцево–судинні захворювання в анамнезі, альбумінурія та нижчі рівні ТГ крові і пульсового тиску [20]. Виявлені нами кореляції (**табл. 2**) пояснюють чому ФП асоціюється з нижчими рівнями не лише ТГ, а й інших ліпідів крові. Поширеність ФП збільшується з віком внаслідок дилатації лівого передсердя, порушення синоатріальної провідності та дегенеративних змін у міокарді, а показники ліпідів крові в осіб віком 60 років переважно знижуються [21]. Дослідження, проведені як на нашій кафедрі, так і іншими авторами, продемонстрували, що гіполіпідемія асоціюється з ремоделюванням міокарда, дилатацією камер та тяжкою СН [22, 23]. Крім того, ХС стабілізує мембрани клітин міокарда, тому нижчий його вміст може змінювати щільність та викликати дисфункцію іонних каналів, що порушує збудливість мембрани, сприяючи аритмогенезу [24, 25]. Отже, нижчі рівні ТГ крові частіше асоціювалися з дилатацією камер серця, що супроводжувалась розтягуванням фіброзного кільця та виникненням відносної недостатності атріовентрикулярних клапанів та ФП.

Серед показників ліпідного обміну суттєву відмінність між групами виявлено лише у показниках Log(ТГ/ХС ЛПВЩ) і ПАЛ. Зміни першого показника вказують на переважання малих щільних часточок ЛПНЩ, що є одним з якісних ліпідних порушень, притаманних метаболічній дисліпідемії. Вищі показники ПАЛ свідчать, що пацієнти з ГТЕ схильні до ектопічного відкладання ліпідів за межами жирової тканини – у печінці, м'язах та β–клітинах підшлункової залози. Такі ектопічні депозити викликають інсулінорезистентність, зниження функції β–клітин, ліпотоксичність та сприяють формуванню неалкогольної жирової хвороби печінки [26]. Це пояснює частіше виявлення стеатозу печінки у пацієнтів з ГТЕ. Виникненню стеатозу може сприяти і гіперінсулінемія [27], яка також спостерігалась у пацієнтів з ГТЕ. Свідченням того, що інсулін безпосередньо сприяє накопиченню жиру в гепатоцитах, є акумуляція ТГ у печінкових клітинах, які оточують метастатичні інсуліноми [28]. Результати досліджень на тваринах з тканино–специфічним нокаутом інсулінового рецептора вказують на те, що поєднання гіперглікемії, ожиріння, дисліпідемії та атеросклерозу виникає лише за умов печінкової інсулінорезистентності, тоді як порушення фізіологічної дії інсуліну у м'язах та жировій тканині не викликає таких проявів [29].

Окрім гіперінсулінемії натще та інсулінорезистентності, пацієнтам з ГТЕ притаманне порушення здатності β–клітин адекватно реагувати на вуглеводне навантаження, на що вказують удвічі нижчі середні показники розподільного індексу deFronzo та значно більша частка пацієнтів з гіперглікемією як натще, так і після навантаження у групі 2. Оскільки гіперглікемія після навантаження глюкозою є сурогатним маркером поспрандіальної гіперглікемії, можна зробити висновок, що для пацієнтів з ГТЕ притаманні тривалі епізоди гіперглікемії після споживання їжі. Не зважаючи на усі ці зміни, рівні А1с були незначно вищими у групі 2. У літературі є багато повідомлень про невідповідність значень А1с і показників глікемії та інсулінорезистентності [30, 31]. Неадекватна постпрандіальна секреція інсуліну та порушення чутливості до нього тканин пояснюють вищий ризик виникнення нових випадків діабету у пацієнтів з ГТЕ.

Що стосується патології жовчного міхура, то надмірна маса тіла та інсулінорезистентність є відомими факторами ризику жовчнокам'яної хвороби. Питання полягає у тому, чи ГТЕ є причиною холелітіазу, чи просто асоціюється з цією хворобою? У формуванні холестеринових каменів значну роль відіграють склад жовчі (перенасичення ХС), порушення моторики жовчного міхура, запалення, гіперсекреція муцинового гелю у жовчному міхурі, сповільнення моторики товстої кишки та підвищення кишкової абсорбції ХС. Надмірне насичення жовчі ХС більше пов'язане з ожирінням, ніж з високим рівнем ТГ крові [32, 33]. Однак, ГТЕ може спричиняти гіпокінезію жовчного міхура, оскільки пригнічує його чутливість до паракринного гормону холецистокініну, котрий регулює його постпрандіальне скорочення [34]. Це пояснює вищу частоту біліарного сладжу у пацієнтів з ГТЕ, та є однією з причин, які сприяють кристалізації ХС [35]. Важливо, що під впливом ліпідознижувальної терапії (фібрати, риб'ячий жир), чутливість жовчного міхура до холецистокініну відновлюється. Проте,

фібрати, рекомендовані пацієнтам з ГТЕ та нормальним вмістом ХС ЛПНЩ для зниження РССЗ [11], підвищують ризик холелітіазу внаслідок посилення насичення жовчі ХС та зменшення синтезу жовчних кислот. Натомість риб'ячий жир зменшує сатурацію жовчі ХС та підвищує синтез жовчних кислот внаслідок активації 7α–гідроксилази, а також пригнічує утворення і секрецію ліпопротеїнів дуже низької щільності через активацію ядерних факторів та підвищення деградації *апо*В [32].

Що стосується вищої частоти хірургічної менопаузи у жінок з ГТЕ, то схожі результати виявлено у великому ретроспективному когортному дослідженні. Поширеність гіперліпідемії у жінок після гістеректомії була в 1,3 рази вищою, а після гістероваріектомії – у 1,9 разів вищою, ніж у групі контролю, причому вищий ризик був у жінок, прооперованих у молодшому віці та зберігався навіть на фоні замісної гормональної терапії [36].

Дуже важливими є значно вища частота серцево–судинних ускладнень та гірші показники виживання у пацієнтів з ГТЕ, не зважаючи на застосування статинів, навіть за умов рівня ХС ЛПНЩ <1,8 ммоль/л. За результатами досліджень PROVE IT–TIMI 22 та на підставі аналізу віддалених клінічних наслідків в учасників рандомізованих контрольованих досліджень dal–OUTCOMES та MIRACL, ГТЕ підвищує ризик повторних ішемічних коронарних ускладнень навіть за умови досягнення цільових рівнів ХС ЛПНЩ за допомогою інгібітора білка–переносника ефірів ХС дальцетрапібу або аторвастатину [37, 38].

Висновки. Хворі на ІХС з МС та нижчими рівнями ТГ крові схильні до дилатація камер серця, що пояснює частіше виникнення ФП та регургітації на атріовентрикулярних клапанах. Вищі рівні ТГ крові асоціювалися з гіперінсулінемією натще, постпрандіальним порушенням секреції інсуліну, тяжчою гіперглікемією та зниженням чутливості тканин до інсуліну, що пояснює часте виникнення діабету. У комбінації з якісними ліпідними порушеннями та ектопічним відкладанням ліпідів, ці метаболічні розлади сприяють виникненню типової коморбідності – стеатозу печінки, застою та підвищеній літогенності жовчі. У жінок ГТЕ часто є наслідком гістероваріектомії. Пацієнти з ГТЕ мають вищий ризик серцево–судинних ускладнень, не зважаючи на терапію статинами та досягнення рівнів ХС ЛПНЩ <1,8 ммоль/л.

Перспективи подальших досліджень. Зважаючи на складні патогенетичні механізми атерогенезу при ГТЕ, поряд зі стандартними показниками ліпідограми, доцільно вивчити склад аполіпопротеїнів крові. Важливо також оцінити ефективність ліпідознижувальної терапії, як у контексті зниження серцево–судинного ризику, так і впливу на коморбідність.

References

1. Berglund L, Brunzell JD, Goldberg AC, Goldberg IJ, Sacks F, Murad MH et al. Evaluation and treatment of hypertriglyceridemia: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012; 97(9):2969–89. PMID: 22962670. PMCID: PMC3431581. DOI: 10.1210/jc.2011–3213
2. Miller M, Stone NJ, Ballantyne C, Bittner V, Criqui MH, Ginsberg HN, et al. Triglycerides and cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation.* 2011; 123(20): 2292–333. PMID: 21502576. DOI: 10.1161/CIR.0b013e3182160726
3. Sarwar N, Danesh J, Eiriksdottir G, Sigurdsson G, Wareham N. Bingham S. et al. Triglycerides and the risk of coronary heart disease 10 158 incident cases among 262 525 participants in 29 western prospective studies. *Circulation*. 2007; 115: 450–8. PMID: 17190864. DOI: 10.1161/circulationaha.106.637793
4. Chapman MJ, Ginsberg HN, Amarenco P, Andreotti F, Borén J, Catapano AL, et al. Triglyceride–rich lipoproteins and high–density lipoprotein cholesterol in patients at high risk of cardiovascular disease: evidence and guidance for management. *Eur Heart J*. 2011; 32(11): 1345–61. PMID: 21531743. PMCID: PMC3105250. DOI: 10.1093/eurheartj/ehr112
5. Di Angelantonio E, Sarwar N, Perry P, Kaptoge S, Ray KK, Thompson A, et al. Major lipids, apolipoproteins, and risk of vascular disease. Emerging Risk Factors Collaboration. *JAMA*. 2009; 302(18): 1993–2000. PMID: 19903920. PMCID: PMC3284229. DOI: 10.1001/jama.2009.1619
6. Reiner Ž. Hypertriglyceridaemia and risk of coronary artery disease. *Nat Rev Cardiol*. 2017; 14(7): 401–11. PMid: 28300080. DOI: 10.1038/nrcardio.2017.31
7. Bos G, Dekker JM, Nijpels G, de Vegt F, Diamant M, Stehouwer CD, et al. A combination of high concentrations of serum triglyceride and non–high–density–lipoprotein–cholesterol is a risk factor for cardiovascular disease in subjects with abnormal glucose metabolism – The Hoorn Study. *Diabetologia.* 2003; 46(7): 910–6. PMID: 12819906. doi: 10.1007/s00125–003–1141–5
8. Schulze MB, Shai I, Manson JE, Li T, Rifai N, Jiang R, et al. Joint role of non–HDL cholesterol and glycated haemoglobin in predicting future coronary heart disease events among women with type 2 diabetes. *Diabetologia.* 2004; 47 (12): 2129–36. PMID :15662553. doi: 10.1007/s00125–004–1593–2
9. Gotto AM Jr, Whitney E, Stein EA, Shapiro DR, Clearfield M, Weis S, et al. Relation Between Baseline and On–Treatment Lipid Parameters and First Acute Major Coronary Events in the Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis

Prevention Study (AFCAPS/TexCAPS). *Circulation.* 2000; 101: 477–84. PMID: 10662743. DOI: org/10.1161/01.CIR.101.5.477

10. Robins SJ, Collins D, Wittes JT, Papademetriou V, Deedwania PC, Schaefer EJ, et al. Relation of Gemfibrozil Treatment and Lipid Levels With Major Coronary Events: VA–HIT: A Randomized Controlled Trial. *JAMA.* 2001; 285(12): 1585591. PMID: 11268266. DOI: 10.1001/jama.285.12.1585
11. Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, Bailey CJ, Ceriello A, Delgado V, et al. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre–diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J*. 2019 Aug 31. pii: ehz486. PMID: 31497854. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz486
12. Fontbonne A, Eschwège E, Cambien F, Richard JL, Ducimetière P, Thibult N, et al. Hypertriglyceridaemia as a risk factor of coronary heart disease mortality in subjects with impaired glucose tolerance or diabetes. Results from the 11–year follow–up of the Paris Prospective Study. *Diabetologia*. 1989; 32(5): 300–4. PMID: 2666216. doi: 10.1007/BF00265546
13. Murad MH, Hazem A, Coto–Yglesias F, Dzyubak S, Gupta S, Bancos I, et al. The association of hypertriglyceridemia with cardiovascular events and pancreatitis: a systematic review and meta–analysis. *BMC Endocr Disord*. 2012; 12: 2. PMID: 22463676. PMCID: PMC3342117. DOI: 10.1186/1472–6823–12–2
14. Puri R, Nissen SE, Shao M, Elshazly MB, Kataoka Y, Kapadia SR, et al. Non–HDL Cholesterol and Triglycerides: Implications for Coronary Atheroma Progression and Clinical Events. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2016; 36(11): 2220–8. PMID: 27515380. DOI: org/10.1161/ATVBAHA.116.307601
15. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta–cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia*. 1985; 28(7): 412–9. PMID: 3899825. DOI: 10.1007/bf00280883
16. Matsuda M, DeFronzo RA. Insulin sensitivity indices obtained from oral glucose tolerance testing: comparison with the euglycemic insulin clamp. *Diabetes Care*. 1999; 22(9): 1462–70. PMid: 10480510. DOI: 10.2337/diacare.22.9.1462
17. Abdul–Ghani MA, Jenkinson CP, Richardson DK, Tripathy D, DeFronzo RA. Insulin secretion and action in subjects with impaired fasting glucose and impaired glucose tolerance: results from the Veterans Administration Genetic Epidemiology Study. *Diabetes.* 2006; 55(5): 1430–5. PMID: 16644701. DOI: 10.2337/db05–1200
18. Dobiásová M, Frohlich J. The plasma parameter log (TG/HDL–C) as an atherogenic index: correlation with lipoprotein particle size and esterification rate in apoB–lipoprotein–depleted plasma (FER_{HDL}). *Clin Biochem.* 2001; 34(7): 583–8. DOI: org/10.1016/S0009–9120(01)00263–6
19. Ioachimescu AG, Brennan DM, Hoar BM, Hoogwerf BJ The lipid accumulation product and all–cause mortality in patients at high cardiovascular risk: a PreCIS Database Study. *Obesity (Silver Spring).* 2010; 18(9): 1836–44. PMID: 20035284. DOI: 10.1038/oby.2009.453
20. Cho ME, Craven TE, Cheung AK, Glasser SP, Rahman M, Soliman EZ et al. The association between insulin resistance and atrial fibrillation: A cross–sectional analysis from SPRINT (Systolic Blood Pressure Intervention Trial). *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2017; 19(11): 1152–61. PMID: 28866864. DOI: 10.1111/jch.13062
21. Suzuki S. “Cholesterol Paradox” in atrial fibrillation. *Circ J.* 2011; 75(12): 2749–50. PMID: 22027365. DOI: 10.1253/circj.cj–11–1134
22. Korolyuk OY, Radchenko OM Hypocholesterolemia in acute coronary syndrome: prognostic value, peculiarities of disease trend, unfavorable factors (literature review and own investigations). *Medychna gidrologiya ta reabilitatsiya.* 2009; 7(2): 106–16.
23. Velagaleti RS, Massaro J, Vasan RS, Robins SJ, Kannel WB, Levy D. Relations of lipid concentrations to heart failure incidence: the Framingham Heart Study. *Circulation.* 2009; 120(23): 2345–51. PMid: 19933936. PMCid: PMC3600834. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.830984
24. Unger RH. Weapons of lean body mass destruction: the role of ectopic lipids in the metabolic syndrome. *Endocrinology*. 2003; 144(12): 5159–65. PMid: 12960011. DOI: 10.1210/en.2003–0870
25. Goonasekara CL, Balse E, Hatem S, Steele DF, Fedida D. Cholesterol and cardiac arrhythmias. Expert Rev Cardiovasc *Ther.* 2010; 8(7):965–79. PMID: 20602558. DOI: 10.1586/erc.10.79.
26. Abi–Char J, Maguy A, Coulombe A, Balse E, Ratajczak P, Samuel JL, et al. Membrane cholesterol modulates Kv1.5 potassium channel distribution and function in rat cardiomyocytes. *J Physiol*. 2007; 582(Pt 3): 1205–17. PMID: 17525113. PMCID: PMC2075263. DOI: 10.1113/jphysiol.2007.134809
27. Liu Q, Bengmark S, Qu S. The role of hepatic fat accumulation in pathogenesis of non–alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Lipids Health Dis*. 2010; 9: 42. PMID: 20426802. PMCID: PMC2873482. DOI: 10.1186/1476–511X–9–42
28. Takeshita A, Yamamoto K, Fujita A, Hanafusa T, Yasuda E, Shibayama Y. Focal hepatic steatosis surrounding a metastatic insulinoma. *Pathol Int.* 2008; 58(1): 59–63. PMID: 18067643. DOI:10.1111/j.1440–1827.2007.02190.x
29. Biddinger SB, Hernandez–Ono A, Rask–Madsen C, Haas JT, Alemán JO, Suzuki R, et al. Hepatic insulin resistance is sufficient to produce dyslipidemia and susceptibility to atherosclerosis. *Cell Metab*. 2008; 7(2): 125–34. PMID: 18249172. PMCID: PMC4251554. DOI: 10.1016/j.cmet.2007.11.013
30. Lee J, Lee YA, Kim JH, Lee SY, Shin CH, Yang SW. Discrepancies between glycosylated hemoglobin and fasting plasma glucose for diagnosing impaired fasting glucose and diabetes mellitus in Korean youth and young adults. *Diabetes Metab J*. 2019; 43(2): 174–82. PMID: 30398041. PMCID: PMC6470094. DOI: 10.4093/dmj.2018.0046

31. Sequeira IR, Poppitt SD. HbA_{1c} as a marker of prediabetes: A reliable screening tool or not? *Insights Nutr Metabol*. 2017; 1(1): 11–20.
32. Smelt AH. Triglycerides and gallstone formation. *Clin Chim Acta*. 2010 11; 411(21–22): 1625–31. PMID: 20699090. DOI: 10.1016/j.cca.2010.08.003
33. Weerakoon HT, Ranasinghe S, Navaratne A, Sivakanesan R, Galketiya KB, Rosairo S. Serum lipid concentrations in patients with cholesterol and pigment gallstones. *BMC Res Notes*. 2014 19; 7: 548. PMID: 25135323. PMCID: PMC4143546. DOI: 10.1186/1756–0500–7–548
34. Jonkers IJ, Smelt AH, Ledeboer M, Hollum ME, Biemond I, Kuipers F et al. Gall bladder dysmotility: a risk factor for gall stone formation in hypertriglyceridaemia and reversal on triglyceride lowering therapy by bezafibrate and fish oil. *Gut.* 2003; 52(1): 109–15. PMID: 12477770. PMCID: PMC1773519. DOI: 10.1136/gut.52.1.109
35. Wang HH, Portincasa P, Liu M, Tso P, Samuelson LC, Wang DQ. Effect of gallbladder hypomotility on cholesterol crystallization and growth in CCK–deficient mice. *Biochim Biophys Acta*. 2010; 1801(2): 138–46. PMID: 19836465. PMCID: PMC2830894. DOI: 10.1016/j.bbalip.2009.10.003
36. Li PC, Tsai IJ, Hsu CY, Wang JH, Lin SZ, Ding DC, et al. Risk of Hyperlipidemia in women with hysterectomy – a retrospective cohort study in Taiwan. *Sci Rep*. 2018; 8(1): 12956. PMID: 30154502 PMCID: PMC6113310. DOI: 10.1038/s41598–018–31347–z
37. Miller M, Cannon CP, Murphy SA, Qin J, Ray KK, Braunwald E et al. Impact of triglyceride levels beyond low–density lipoprotein cholesterol after acute coronary syndrome in the PROVE IT–TIMI 22 trial. *J Am Coll Cardiol.* 2008; 51(7): 724–30. PMID: 18279736. DOI: 10.1016/j.jacc.2007.10.038
38. Schwartz GG, Abt M, Bao W, DeMicco D, Kallend D, Miller M, et al. Fasting triglycerides predict recurrent ischemic events in patients with acute coronary syndrome treated with statins. *J Am Coll Cardiol*. 2015; 65(21): 2267–75. PMID: 26022813. DOI: 10.1016/j.jacc.2015.03.544

УДК 616.12–005.4]–03–08

ОСОБЕННОСТИ КЛИНИКИ И ОСЛОЖНЕНИЙ У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ УРОВНЯ ТРИГЛИЦЕРИДОВ КРОВИ

Королюк О. Я.

Резюме. Гипертриглицеридемию выявляют у 74% пациентов с метаболическим синдромом. Несмотря на появление новых доказательств ее независимого влияния на риск сердечно–сосудистых осложнений и смертность, эта дислипидемия рассматривается как фактор резидуального риска после холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП). Для выяснения особенностей клиники, метаболических нарушений и долгосрочных сердечно–сосудистых осложнений у больных ишемической болезнью сердца с метаболическим синдромом обследовано 107 пациентов. По уровню триглицеридов крови <1,7 и ≥1,7 ммоль/л участники разделены соответственно на группу 1 (n=58, 28 мужчин, 21 женщина) и группу 2 (n=58, по 29 мужчин и женщин). У больных группы 1 чаще возникала фибрилляция предсердий (24,5% vs. 10,3%, p =0,07) и дилатация камер сердца с появлением регургитации на атриовентрикулярных клапанах (59,2% vs. 32,7%, p=0,007). У пациентов группы 2 обнаружено более высокие уровни Log (ТГ/ХС ЛПВП) и продукта аккумуляции липидов (p <0,0001), инсулина и С–пептида натощак (p <0,003), гликемии во всех точках орального глюкозотолерантного теста (p <0,02) и индекса HOMA (p <0,002) в сочетании с более низкими индексами Matsuda и deFronzo (p <0,005), а также более частое выявление стеатоза печени (81% vs. 55%, p=0,01) и патологии желчного пузыря (55,2% vs. 34,7%, p=0,051). У 55,2% женщин группы 2 документирована хирургическая менопауза, обусловлена гистеровариэктомией (в группе 1 34,7%, p=0,018). За 40 месяцев наблюдения зафиксировано 27 новых случаев диабета (23,8% в группе 1 и 41,5% в группе 2, кумулятивные доли выживания 72,8% и 35,4% соответственно, p=0,039). Несмотря на длительный прием аторвастатина в дозах 20–40 мг, за 50 месяцев наблюдения документировано 53 госпитализации по поводу острого коронарного синдрома, сердечной недостаточности или нарушений ритма, из них 3 фатальные (30,6% в 1 группе, 65,5% в 2 группе, кумулятивные доли выживания 69,0% и 30,7% соответственно, p = 0,0002), причем в группе 2 осложнения наблюдались даже у лиц с уровнем ХС ЛПНП < 1,8 ммоль/л.

Ключевые слова: триглицериды крови, ишемическая болезнь сердца, диабет, сердечно–сосудистые осложнения.

UDC 616.12–005.4]–03–08

Peculiarities of Clinical Presentations and Long–Term Complications in Patients with Coronary Artery Disease and Metabolic Syndrome, depending on their Serum Triglyceride Levels

Korolyuk O. Ya.

Abstract. Hypertriglyceridemia is the second most common, although non–mandatory, criterion of metabolic syndrome. Despite the growing body of evidence about its independent impact on cardiovascular risk and mortality, currently this dyslipidemia is considered to be a factor of residual risk after low density lipoprotein (LDL) cholesterol and non-high density lipoprotein cholesterol.

The purpose of the study was to elucidate peculiarities of clinical manifestations, metabolic disorders, and long–term cardiovascular complications in patients with coronary artery disease and metabolic syndrome.

Materials and methods: totally 107 patients with established coronary artery disease and ≥ 3 criteria of metabolic syndrome underwent anthropometry, transthoracic echocardiography, abdominal ultrasonography, and laboratory tests, including lipid profile, HbA1c, and oral glucose tolerance test with parallel detection of serum insulin and C–peptide levels and calculation of insulin sensitivity indices. According to serum triglyceride levels <1.7 and ≥1.7 mmol/L patients were divided into group 1 (n=49, 28 men, 21 women) and group 2 (n=58 with mail–to–female ratio 1:1; 35 cases of mild and 23 cases of moderate hypertriglyceridemia). Fisher's exact test or Mann–Whitney U–test was used to compare the groups. The survival was analyzed by Kaplan–Meier's method with calculation of cumulative proportion surviving, using Cox's F–test for comparison; p values <0.05 were considered significant.

Results and discussion. The prevalence of atrial fibrillation and atrioventricular regurgitation was more common among group 1 patients (24.5% vs. 10.3%, p=0.07 and 59.2% vs. 32.7%, p=0.007, respectively). Higher levels of Log (triglyceride / high density lipoprotein cholesterol), lipid accumulation product (both p <0.0001), fasting insulin and C–peptide levels (p <0.003), glycaemia in all points of oral glucose tolerance test (p<0.02), and HOMA index (p <0.002), but lower median values of Matsuda and deFronzo indices (p <0.005), as well as higher prevalence of liver steatosis (81% vs. 55%, p = 0.01) and gallbladder abnormalities (55.2% vs. 34.7%, p = 0.051) were observed in group 2 patients. Surgical menopause due to prior hysterovariectomy was observed in 55.2% of women in group 2 vs. 34.7% in group 1 (p = 0.018). During the period of observation, 27 new cases of diabetes were detected (23.8% in group 1 and 41.5% in group 2; cumulative proportion surviving 72.8% and 35.4%, respectively, p=0.039). Despite the long–term atorvastatin therapy at daily doses of 20–40 mg, 53 cases of hospitalizations due to acute coronary syndrome, heart failure or paroxysmal arrhythmias were documented during 50–months follow–up period, three of which were fatal (30.6% in group 1 and 65.5% in group 2), cumulative proportion surviving were 69.0% and 30.7%, respectively (p=0.0002). Furthermore, among patients with hypertriglyceridemia cardiovascular events appeared even in individuals with LDL-cholesterol levels <1.8 mmol/L.

Conclusions. Patients with lower serum lipid levels were more likely to develop dilatation of cardiac chambers that explains higher prevalence of both atrial fibrillation and atrioventricular regurgitation. Hypertriglyceridemia was associated with fasting hyperinsulinemia and impaired postprandial insulin secretion, more severe hyperglycaemia, and lower tissue insulin sensitivity that explain higher risk of diabetes. In combination with qualitative lipid abnormalities (e.g., predominance of small dense LDL particles) and ectopic lipid deposition, these metabolic disorders predispose to typical comorbidity, i.e., liver steatosis, biliary sludge and increased bile lithogenicity. In women, hypertriglyceridemia often resulted from hysterovariectomy. Despite statin therapy with achievement of LDL-cholesterol levels <1.8 mmol/L, patients with hypertriglyceridemia had a higher risk of cardiovascular complications.

Keywords: serum triglycerides, coronary artery disease, diabetes, cardiovascular events.

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 01.08.2019 р.
Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs05.01.135
УДК 617.7:519.876.5:004.942:681.31

Кочина М. Л.[1], Ковтун Н. М.[2]

РЕЗУЛЬТАТИ МОДЕЛЮВАННЯ НАПРУЖЕНО–ДЕФОРМОВАНОГО СТАНУ РОГІВКИ ОКА ЗА ПАТОЛОГІЇ ЕКСТРАОКУЛЯРНИХ М'ЯЗІВ

[1]Чорноморський національний університет ім. Петра Могили, Миколаїв, Україна
[2]Харківська медична академія післядипломної освіти, Україна
kochinaml@gmail.com

Значну питому вагу у структурі захворювань органу зору дітей має патологія окорухового апарату, що супроводжується косоокістю та порушеннями бінокулярного зору. Косоокість, крім косметичного недоліку, супроводжується серйозними розладами бінокулярних і монокулярних функцій дитини. За даними різних авторів явною косоокістю страждає 0,5–3,5% дітей, в структурі дитячої очної патології України косоокість займає друге місце після аномалій рефракції, питома вага її становить 25,6% випадків.

Визначення структурно–функціонального стану екстраокулярних м'язів до теперішнього часу становить певні складнощі, оскільки більшість існуючих методів суб'єктивні та потребують особистого контакту лікаря з пацієнтом, якій важко встановити у випадку дітей молодшого віку або осіб з розумовими порушеннями. З іншого боку, однакові відхилення ока можуть виникати при різних структурно–функоол

ціональних порушеннях екстраокулярних м'язів, або без них, коли наявні інші причини, пов'язані з аномаліями рефракції, сенсорними порушеннями тощо.

Для диференціальної діагностики патології екстраокулярних м'язів та інших причин виникнення косоокості, а також вибору тактики хірургічного лікування потрібні об'єктивні методи, результати використання яких не залежать від контакту з пацієнтом або кваліфікації лікаря. Серед таких методів перспективним є поляризаційно–оптичний метод.

Використання поляризованого світла для дослідження рогівки ока дозволяє візуалізувати розподіл внутрішніх напружень, які виникають у ній внаслідок механічного впливу прямих екстраокулярних м'язів та внутрішньоочного тиску. При освітленні рогівки живого ока поляризованим світлом на ній спостерігається інтерференційна картина подібна за формою до ромбу, кути якого спираються на вертикальний та горизонтальний діаметри рогівки ока. Доведено, що симетрія цього інтерференційного ромбу залежить від ступеня збалансованості дії прямих екстраокулярних м'язів, які забезпечують повороти ока та фіксують його у потрібному положенні. При порушенні балансу дії екстраокулярних м'язів, що може виникати у випадку підвищення або зниження зусилля однієї або декількох екстраокулярних м'язів, форма інтерференційного ромбу змінюється.

Для клінічного використання описаних змін форми інтерференційної картини необхідно деталізувати їх особливості при різних сполученнях структурно–функціональної патології екстраокулярних м'язів. Для цього використано моделі напружено–дефоромованого стану ока.

Мета роботи – визначення особливостей інтерференційних картин, що спостерігаються на рогівці ока у поляризованому світлі, за патології екстраокулярних м'язів з використанням моделей.

Для побудови розрахункових інтерференційних картин було використано удосконалену модель напружено–деформованого стану ока. Удосконалення цієї моделі, побудованої з використанням теорії тонких оболонок, складалося в урахуванні реального місця прикріплення екстраокулярних м'язів (відповідно до анатомічних уявлень), а також різних можливих варіантів їх структурно–функціональної патології. Відмінність запропонованого підходу від відомого також полягає у визначенні значень геометричних параметрів розрахункових ізохром, які побудовані для різних варіантів структурно–функціональних змін екстраокулярних м'язів.

З використанням вдосконаленої моделі напружено–деформованого стану ока був проведений розрахунок і побудовані ізохроми для випадків зміщення місця докладання зусиль кожного з чотирьох прямих м'язів уздовж лінії дії (наближення точки прикладання зусиль до лімбу і видалення від нього в інтервалі від 1мм до 4мм від нормального положення). Як показали попередні дослідження інформативними показниками для оцінювання

стану екстраокулярних м'язів є відрізки діагоналей інтерференційного ромбу та кути між ними.

У результаті аналізу форми розрахункових ізохром з використанням інформативних параметрів було встановлено, що наближення місця прикладання зусилля м'яза до лімбу від нормального положення, а також його віддалення викликають не лише зміну співвідношення відрізків відповідної діагоналі, але й зміщення кутів ізохроми від відповідних меридіанів.

Розриви верхнього кута ізохроми спостерігаються при віддаленні місці прикріплення верхнього прямого м'яза від нормального положення у бік екватора ока.

Одержані результати вказують на те, що визначення причини косоокості з використанням інтерференційних картин повинне включати не тільки аналіз їх форми, але й результати інших досліджень хворого на косоокість.

Ключові слова: екстраокулярні м'язи, косоокість, інтерференційні картини, моделі напружено–деформованого стану ока.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дана робота є фрагментом НДР кафедри офтальмології ХМАПО МОЗ України «Функціональні, клінічні та морфологічні зміни при запальній та судинній патології органу зору, методи лікування», № державної реєстрації 0114U000522.

Вступ. Значну питому вагу у структурі захворювань органу зору дітей має патологія окорухового апарату, що супроводжується косоокістю та порушеннями бінокулярного зору. Косоокість, крім косметичного недоліку, досить тяжкого в психологічному відношенні, супроводжується серйозними розладами бінокулярних і монокулярних функцій дитини [12]. За даними різних авторів явною косоокістю страждає 0,5–3,5% дітей, в структурі дитячої очної патології України косоокість займає друге місце після аномалій рефракції, питома вага її становить 25,6% випадків. За даними 2014 року захворюваність на косоокість становить 1,82 на 1000, поширеність – 8,75 на 1000. Питома вага косоокості серед всіх хвороб ока та придаткового апарату дітей віком 0–14 років за 2005–2014 рр. дорівнювала 7,87±0,01 на 1000 за даними офіційної статистичної звітності МОЗ України (форма 12 «Звіт про захворювання, зареєстровані у хворих, які проживають у районі обслуговування лікувально–профілактичного закладу») [4].

Наведені цифри вказують на значну актуальність вивчення механізмів формування косоокості та ролі структурно–функціональних порушень екстраокулярних м'язів (ЕОМ) у його виникненні.

Визначення структурно–функціонального стану ЕОМ до теперішнього часу становить певні складнощі, оскільки більшість існуючих методів суб'єктивні та потребують особистого контакту лікаря з пацієнтом, якій важко встановити у випадку дітей молодшого віку або осіб з розумовими порушеннями [12]. Зазвичай при обстеженні дітей з косоокістю визначають кут відхилення ока за Гершбергом або з використанням скіаскопії [1, 12, 19], фіксують відхилення очей при погляді у восьми напрямах, виконують координетрію. Але однакові відхилення ока можуть виникати при різних структурно–функціональних порушеннях ЕОМ, або без них, коли наявні інші причини, пов'язані з аномаліями рефракції, сенсорними порушеннями тощо [16–18].

Для диференціальної діагностики патології ЕОМ та інших причин виникнення косоокості, а також вибору тактики хірургічного лікування потрібні об'єктивні методи, результати використання яких не залежать від контакту з пацієнтом або кваліфікації лікаря. Серед таких методів перспективним є поляризаційно–оптичний метод [10]. Його розробленням у різні роки займалися Пеньков М.А. та Кочина М.Л. [14, 15], Водовозов О.М. та Ковилін В.В. [5, 6], Босенко Т.А. [3], пізніше Кочина М.Л. та Каліманов В.Г. [9, 11].

Використання поляризованого світла для дослідження рогівки ока дозволяє візуалізувати розподіл внутрішніх напружень, які виникають у ній внаслідок механічного впливу прямих ЕОМ та внутрішньоочного тиску (ВОТ). При освітленні рогівки живого ока поляризованим світлом на ній спостерігається інтерференційна картина (ІК) подібна за формою до ромбу, кути якого спираються на вертикальний та горизонтальний діаметри рогівки ока [10]. Доведено, що симетрія цього інтерференційного ромбу залежить від ступеня збалансованості дії прямих ЕОМ [14], які забезпечують повороти ока та фіксують його у потрібному положенні. При порушенні балансу дії ЕОМ, що може виникати у випадку підвищення або зниження зусилля однієї або декількох ЕОМ, форма інтерференційного ромбу змінюється. З боку більш сильного м'яза кут ромбу витягується, протилежний кут (з боку дії м'яза–антогоніста) – стає менш вираженим та наближується до центру рогівки [3, 5, 10]. Аналогічні зміни інтерференційного ромбу спостерігаються при аномаліях прикріпленні сухожиль ЕОМ до склери. Зміщення міста прикріплення сухожилля м'яза вздовж лінії його дії до центру рогівки еквівалентно збільшенню зусилля, а у бік від центру – зменшенню. У випадках змішення м'язів від лінії дії спостерігається зміщення відповідного кута інтерференційного ромбу [6, 10, 14].

Для клінічного використання описаних змін форми ІК необхідно було деталізувати їх особливості при різних сполученнях структурно–функціональної патології ЕОМ. Для цього використано моделі напружено–деформованого стану (НДС) ока [15]. Точність запропонованих моделей суттєво залежить від спрощень, які було застосовано при їх побудові. Розроблена модель НДС рогівки ока з використанням теорії тонких оболонок [9, 15] дозволила побудувати картини розподілу внутрішніх напружень у ній, але не дозволяла визначити значення цих напружень, оскільки розрахунки проводилися за асимптотичними формулами. Пізніше було запропоновано модель, яка будувалася з використанням системи кінцево–елементного аналізу ANSYS [9]. Ця модель дозволила розрахувати значення внутрішніх напружень у кожній точці рогівки ока, але побудовані за розрахунками ІК не мали чітко визначених кутів інтерференційного ромбу, що також обмежувало їх практичне використання. Сумісне використання обох підходів до моделювання дозволить отримати нову інформацію про розподіл напружень у рогівці ока за патології ЕОМ.

Таким чином, дослідження напружено–деформованого стану рогівки ока у поляризованому світлі та його моделювання дозволяє візуалізувати розподіл внутрішніх напружень та визначити особливості стану ЕОМ у кожному конкретному випадку за параметрами ІК.

Мета роботи – визначення особливостей інтерференційних картин, що спостерігаються на рогівці ока у поляризованому світлі, за патології екстраокулярних м'язів з використанням моделей.

Матеріал та методи дослідження. Для побудови розрахункових ІК було використано модель напружено–деформованого стану ока [15] (**рис. 1**). Удосконалення цієї моделі, побудованої з використанням теорії тонких оболонок, складалося в урахуванні реального місця прикріплення ЕОМ (відповідно до анатомічних уявлень [13]), а також різних можливих варіантів їх структурно–функціональної патології. Відмінність запропонованого підходу від відомого також полягає у визначенні значень геометричних параметрів розрахункових ізохром, які побудовані для різних варіантів структурно–функціональних змін ЕОМ.

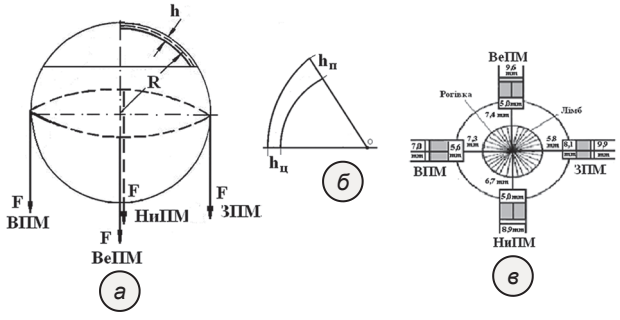


Рис. 1. Модель ока (а), геометрична схема рогівки ока (б), схема прикріплення прямих ЕОМ до склери (в) за Махкамовою Х.М.(1970) [13]

Примітки: ВПМ – внутрішній прямий м'яз, ЗПМ – зовнішній прямий м'яз, ВеПМ – верхній прямий м'яз, НиПМ – нижній прямий м'яз, $h_ц$ – центральна товщина рогівки ока, $h_п$ – товщина рогівки на периферії.

На **рис. 1а** наведено схему оболонки ока, до якої прикладені зовнішні зусилля з боку ЕОМ. Також на оболонку діє внутрішньоочний тиск (ВОТ). Механічна дія на оболонку ока зі сторони ЕОМ та ВОТ викликає її НДС. На **рис. 1б** наведено структурну схему рогівки ока, геометричні параметри якої було враховано під час побудови моделі НДС. На **рис. 1в** наведено схему реального розташування ЕОМ [13]. Для розрахунків було використано середні біомеханічні показники реального ока [8].

Запропоновані удосконалення моделі НДС підвищують інформаційну цінність моделі для практичного застосування, а отримані з використанням моделі значення показників ІК можуть бути використані для створення методу класифікації експериментальних ІК за патології ЕОМ.

З використанням вдосконаленої моделі напружено–деформованого стану ока був проведений розрахунок і побудовані ізохроми для випадків зміщення місця докладання зусиль кожного з чотирьох прямих м'язів уздовж лінії дії (наближення точки прикладання зусиль до лімбу і видалення від нього в інтервалі від 1мм до 4 мм від нормального положення).

Як показали попередні дослідження інформативними показниками для оцінювання стану ЕОМ є відрізки діагоналей інтерференційного ромбу (OK, OH, OP, OR) та кути між ними (∠KOP, ∠POH, ∠HOR, ∠ROK) [11]. Незважаючи на все різноманіття інтерференційних картин, які спостерігаються при косоокості, запропонованих параметрів достатньо для опису і класифікації будь–якого з них. Для можливості порівняння розрахункових та експериментальних параметрів ІК вони нормуються на середній діаметр рогівки. У випадку розрахункових ІК вони будуються з урахуванням співвідношення розміру рогівки та реальної ізохроми першого порядку, що дозволяє порівнювати їх параметри з параметрами ІК хворих на косоокість. Для виключення впливу масштабу зображень ІК були розраховані співвідношення відрізків відповідної діагоналі (OK/OH; OP/OR).

На **рис. 2** наведено фотографію та схему ІК, на який позначені інформативні параметри, що можуть бути використані для опису форми картини при косоокості. Для порівняння параметрів експериментальних ІК з розрахунковими для останніх

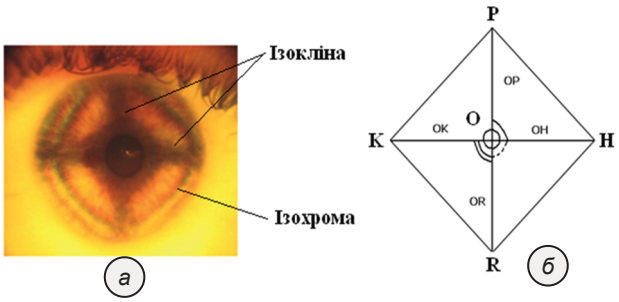


Рис. 2. Фотографія (а) та схема (б)інтерференційної картини рогівки ока

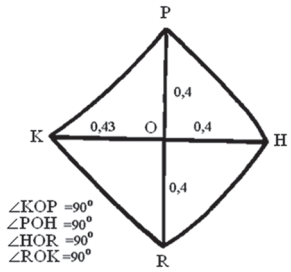


Рис. 3. Розрахункова ізохрома, побудована з урахуванням реального місця прикріплення прямих ЕОМ (норма)

були визначені ті ж показники (довжини відрізків діагоналей і кути між цими відрізками).

З метою підтвердження правильності отриманих при моделюванні результатів було проведено порівняння параметрів 136 ІК хворих на горизонтальну косоокість, які були обстежені та прооперовані у КЗОЗ «Харківська міська клінічна лікарня №14 ім. проф. Л.Л. Гіршмана» у 2015–2017 рр.

Результати дослідження та їх обговорення. Під час розрахунку були враховані всі можливі зміщення місця докладання зусиль кожного з чотирьох прямих м'язів уздовж лінії дії ближче і дальше від лімбу (навколо нормального розташування). З біомеханічних міркувань наближення місця докладання зусилля м'яза до лімбу уздовж лінії дії рівнозначно збільшенню зусилля, видалення – зменшенню [10, 14, 15]. Такі зміщення місця прикладання зусилля не призводять до поворотів очного яблука, оскільки не змінюють обертаючих моментів. Зазвичай вони можуть бути компенсовані відповідним перерозподілом зусиль інших прямих ЕОМ. Винятком є ситуація, коли м'яз–антагоніст має структурні або функціональні вади (зміщення місця прикріплення від нормального положення, хронічне розтягнення, що викликало часткову атрофію неоформленої волокнистої сполучної тканини в сухожиллі м'яза і зменшення в ньому кількості волокон еластину і ядер фиброцитов [7]) та не в змозі забезпечити збереження м'язового балансу.

Розрахунок розподілу напружень в оболонці проводився з припущення, що змінюється тільки місце прикладання зусилля одного з м'язів (кожного з чотирьох прямих ЕОМ по черзі), величини зусиль всіх ЕОМ була обрана однаковою та становила 0,4Н, що було визначено з фізичних міркувань. На **рис. 3** наведено розрахункову ізохрому, яка побудована для випадку прикріплення прямих ЕОМ відповідно нормі (**рис. 1,в**).

Розрахункова ізохрома достатньо симетрична та східна за формою з експериментальною ізохромою нормального ока (**рис. 2,а**).

Для кожного з можливих варіантів зміщення місці прикладання зусиль прямих ЕОМ було побудовано розрахункові ізохроми та визначено їх параметри, які наведено у **табл. 1.**

За даними **табл. 1** можна зазначити, що при нормальному розташуванні місця докладання зусиль ЕОМ співвідношення відрізків діагоналей ізохроми та величини кутів між ними вказують на достатню симетрію картини, що відповідає експериментальній ізохромі нормального ока (**рис. 2,а**).

При наближенні місця прикріплення внутрішнього прямого м'яза (ВПМ) до лімбу відбувається асиметрична зміна форми ізохроми, яка проявляється зміною співвідношення ОК/ ОН, що свідчить про збільшення відповідного відрізку діагоналі ізохроми. Таке збільшення вказує на більше напруження у рогівці у зоні дії ВПМ. При появі аналогічної ІК у хворих на косоокість можна припускати наявність наближення внутрішньої прямого м'яза до лімбу на 2–4 мм проти звичайного положення, а не обов'язково посилення її та ослаблення антагоніста. При віддалені ВПМ від нормального положення у іншій бік співвідношення відрізків діагоналі змінюється незначно, але спостерігається зменшення ∠HOR та відповідне збільшення ∠ROK, що вказує на зміщення відповідного кута изохроми вбік зовнішнього прямого м'яза (ЗПМ). Таким чином, зміщення ВПМ вздовж лінії дії від лімбу викликає трансформацію форми ізохроми та зміщення її кутів від відповідних меридіанів. Вважалося, що таке зміщення свідчить про аномалії прикріплення ЕОМ до склери [5, 6], але отримані у результаті моделювання дані вказують, що для таких висновків необхідно проводити додаткові обстеження хворого на косоокість.

Виходячи з біомеханічних уявлень можна припустити, що збіжна косоокість може виникати, як при значному наближенні ВПМ до лімбу, так і при видаленні місця прикладання ЗПМ в бік екватора ока. Моделювання дислокації ЗПМ (**табл. 1**) показало, що при значному наближенні до лімбу зовнішньої прямого м'яза не спостерігається великий асиметрії ізохром, про що свідчать співвідношення відрізків діагоналей. Як і у випадку ВПМ має місце зміна величини кутів між відрізками діагоналей нижнього квадранта, що вказує на зміщення

нижнього кута ізохроми до ЗПМ. При віддаленні від лімбу також значної асиметрії ізохроми не спостерігається, лише змінюються кути між відрізками діагоналей. Отримана форма розрахункових ізохром вказує, що зміна місця прикріплення ЗПМ вздовж лінії дії не може бути причиною розбіжної косоокості.

Аналогічні розрахунки були проведені для верхнього прямого м'яза (ВеПМ) та нижнього прямого м'яза (НиПМ). Аналіз форми розрахункових ізохром для всіх варіантів зміщення ВеПМ показав, що при далекому прикріплення м'яза ізохрома асиметрична. При удаленні місця прикріплення верхньої прямого м'яза від лімбу (від нормального положення) відбувається витягування верхнього кута ромба і навіть вихід його за межі рогівки. Оскільки на склері ІК не спостерігаються, що пояснюється відсутністю в ній оптичної прозорості, вихід зони рівних напружень за межи рогівки призводить до появи розриву верхнього кута ізохроми. При наявності вертикальної косоокості з відхиленням очного яблука догори на ІК хворих спостерігалися такі розриви ізохром. Таким чином, при наявності розриву відповідного кута ізохроми можна говорити про зменшення зусилля з боку ВеПМ, що може відбуватися за рахунок його гіпофункції або віддалення місця прикріплення від лімбу.

Таблиця 1 – Значення параметрів розрахункових ізохром

М'яз	Напрям зміщення	Величина зміщення від норми, мм	Параметри ІК					
			OK/ OH	OP/ OR	∠KOP	∠POH	∠HOR	∠ROK
	Норма	0	1,1	1,00	90	90	90	90
ВПМ	До лімбу	1	1,1	1,0	90	88	87	95
		2	1,2	0,93	90	90	85	95
		3	1,3	0,83	90	90	90	90
		4	1,3	0,8	90	90	90	90
	Від лімбу	1	1,00	0,9	90	90	85	95
		2	0,98	0,91	90	90	80	100
		3	0,96	0,93	90	90	75	105
ЗПМ	До лімбу	1	1,00	0,86	90	90	85	95
		2	1,0	0,93	90	90	80	100
		3	1,10	0,90	90	90	75	105
	Від лімбу	1	0,95	1,00	90	85	95	90
		2	0,9	1,00	90	90	85	95
		3	0,87	0,89	90	95	80	95
		4	0,9	1,00	90	85	90	95
ВеПМ	До лімбу	1	1,00	1,00	90	90	85	95
	Від лімбу	1	1,20	1,03	90	90	90	90
		2	0,97	1,00	90	90	88	92
		3	0,91	0,87	90	87	93	90
		4	0,89	Розрив	90	85	95	90
НиПМ	До лімбу	1	0,74	1,02	90	90	80	100
	Від лімбу	1	0,95	1,0	90	90	80	100
		2	1,00	0,93	90	90	80	100
		3	1,00	0,9	90	90	80	100
		4	0,81	0,86	90	95	75	100

При зміщенні НиПМ від лімбу від нормального розташування спостерігається зміна кутів між діагоналями ізохроми (∠HOR зменшується від 900 до 750,, а ∠ROK відповідно збільшується до 1000) та збільшення відповідного цьому м'язу відрізку ізохроми, про що свідчить зменшення співвідношення OP/OR. Віддалення НиМП від лімбу призводить до зміщення відповідного кута ізохроми від меридіану у бік ЗПМ. Наближення цього м'язу до лімбу викликає значну асиметрію відрізків горизонтальної діагоналі. Таким чином, зміщення нижнього кута ізохроми у бік ЗПН може бути ознакою наближення місця прикріплення НПМ до лімбу.

Оскільки на практиці часто зустрічаються випадки, коли на ІК спостерігається зміщення одного або декількох кутів інтерференційного ромбу в бік від меридіанів описані зміни розрахункових ізохром дають змогу трактувати одержані результати. Інтерференційна картина відображає сумарний розподіл внутрішніх напружень у рогівці ока та може змінюватися не тільки за рахунок наближення або віддалення місця прикріплення м'яза від нормального положення, а і в результаті суперпозиції напружень у кожній точці. Це може призводити до зміни форми ІК та зміщення кутів ізохроми. Зіставлення параметрів розрахункових ізохром з параметрами ІК хворих на косоокість, яких було прооперовано, підтвердило, що у більшості випадків відповідні параметри співпадають. Це дозволяє використовувати параметри розрахункових ізодром у якості додаткових чинників визначення необхідного обсягу хірургічного втручання.

Висновки. В результаті аналізу форми розрахункових ізохром з використанням інформативних

параметрів (співвідношення відрізків діагоналей та значення кутів між ними) було встановлено, що наближення місця прикладання зусилля м'яза до лімбу від нормального положення, а також його віддалення викликають не лише зміну співвідношення відрізків відповідної діагоналі, але й зміщення кутів ізохроми від відповідних меридіанів.

Розриви верхнього кута ізохроми спостерігаються при віддаленні місці прикріплення верхнього прямого м'яза від нормального положення у бік екватора ока.

Одержані результати вказують на те, що визначення причини косоокості з використанням інтерференційних картин повинне включати не тільки аналіз їх форми, але й результати інших досліджень хворого на косоокість.

Перспективою подальших досліджень є визначення параметрів інтерференційних картин рогівки ока при зміщенні місця прикладення зусиль ЕОМ від меридіанів шляхом використання моделі напружено–деформованного стану ока.

References

1. Avetysov ES. *Sodruzhestvennoe kosoglazye* [Friendly strabismus]. M: Medytsyna; 1977. 312 p. [Russian]
2. Avetysov ES. *Operatsyy na glaznykh myshtsakh* [Operations on the eye muscles]. Rukovodstvo po glaznoy khyrurgyy. Ed by ML Krasnov, BC Belyaev. 2–e yzd. M: Medytsyna; 1988. p. 425–464. [Russian]
3. Bosenko TA. Dyagnostyka asymmetryy naruzhnykh myshts glaza v polyaryzovannom svete pry kosoglazyy [Diagnosis of asymmetry of the outer muscles of the eye in polarized light with squint]. *Aktualnye voprosy oftalmologyy: sbornyk nauchnykh trudov.* Kh; 1987. p. 33–35. [Russian]
4. Vitovska OP, Savina OM. Struktura ta chastota khvorob oka ta prydatkovogo aparatu u ditey v Ukrayini [Structure and frequency of eye diseases and appendages in children in Ukraine]. *Medychni perspektyvy*. 2015; XX(3): 133–8. [Ukrainian]
5. Vodovozov AM, Kovylyn VV. Yspolzovanye polyaryzatsyonno–optycheskogo metoda dlya dyagnostyky sostoyanyya glazodvygatelnykh myshts pry vertykalnoy devyatsyy [Isoclines of the interference pattern of the cornea as an indicator of the location of the oculomotor muscles in normal and strabismus]. *Oftalmologycheskyy zhurnal*. 1990; 4: 201–4. [Russian]
6. Vodovozov AM, Kovylyn VV Yzoklyny ynterferentsyonnoy kartyny rogovytsy kak ukazatel mestopolozhenyya glazodvygatelnykh myshts v norme y pry kosoglazyy [Isoclines of the interference pattern of the cornea as an indicator of the location of the oculomotor muscles in normal and strabismus]. *Oftalmol zhurn*. 1983; 5: 260–2. [Russian]
7. Zhukova OV, Malov VM, Nykolaeva GA Osobennosty morfologycheskykh yzmenenyy v sukhozhylyyakh naruzhnykh pryamykh myshts pry razlychnykh vydakh skhodyashchegosya sodruzhestvennogo kosoglazyya [Peculiarities of morphological changes in the tendons of the external straight muscles in various types of convergent friendly strabismus]. *Vestnyk OGU*. 2011; 14(133): 120–4. [Russian]
8. Yomdyna EN. Mekhanycheskye svoystva tkaney glaza cheloveka [The mechanical properties of human eye tissue]. *Sovremennye problemy byomekhanyky*. 2006; 11: 183−200. [Russian]
9. Kochyna ML, Kalymanov VG. Rezultaty modelyrovanyya napryazhenno–deformyrovannogo sostoyanyya rogovytsy glaza s yspolzovanyem systemy ynzhenernogo analyza ANSYS [Results of modeling the stress – strain state of the cornea of the eye using the ANSYS engineering analysis system]. *Klynycheskaya ynformatyka y telemedytsyna*. 2009; 5(6): 26–30. [Russian]
10. Kochyna ML, Kaplyn YV, Kovtun NM. Rezultaty yspolzovanyya polyaryzovannogo sveta dlya yssledovanyya glaza [Polarized Light Results for Eye Examination]. *Vestnyk problem byologyy y medytsyny*. 2014; 4(113): 139–45. [Russian]
11. Kochyna ML, Kalymanov VG. Klassyfykatsyya porazhenyy glazodvygatelnykh myshts s yspolzovanyem apparata nechetkoy logyky [Classification of oculomotor muscle lesions using fuzzy logic apparatus]. *Kybernetyka y vychyslytelnaya tekhnyka*. 2011; 166: 97–107. [Russian]
12. Markova EYu. Sovremennye tendentsyy lechenyya kosoglazyya u detey [Current trends in the treatment of strabismus in children]. *Oftalmologyya.* 2016; 13(4): 260–4. [Russian] doi: 10.18008/1816–5095–2016–4–260–264
13. Makhkamova KhM. Anatomo–topografycheskye osobennosty naruzhnykh myshts glaza [Anatomical and topographic features of the external muscles of the eye]. *Vestn oftalmol*. 1970; 3: 78–80. [Russian]
14. Penkov MA, Kochyna ML. Ynterferentsyonnyy metod v dyagnostyke kosoglazyya [The interference method in the diagnosis of strabismus]. *Vestnyk oftalmologyy*. 1981; 1: 39–41. [Russian]
15. Penkov MA, Altukher GM, Kochyna ML. Raschet yzokhrom y yzoklyn rogovoy obolochky glaza [Calculation of isochrom and isocline of the cornea]. *Byofyzyka.* 1982; 28(2): 313–6. [Russian]
16. Rykov SA, Senyakyna AS. Vydy kosoglazyya, ykh klassyfykatsyya, osobennosty dyagnostyky y lechenyya [Types of strabismus, their classification, features of diagnosis and treatment]. *Tezy ta lektsiyi IV naukovo–prakt konf dyt oftalmologiv z mizhnarodnoyu uchastyu «Vrodzhena ta genetychno obumovlena slipota ta slabkozorist». Krym; 2009. p. 323–36.* [Russian]
17. Senyakyna AS, Rykov SA. K voprosu o klassyfykatsyy kosoglazyya [On the classification of strabismus]. *Oftalmol zhurn. 2008; 5: 62–9.* [Russian]

18. Serdyuchenko VY, Degtyareva NM. *Akkomodatsyonnaya ezotropyya: klynyka, dyagnostyka, lechenye* [Accommodation esotropia: clinic, diagnosis, treatment]. Odessa: Astroprynt; 2018. 60 p. [Russian]
19. Shamshynova FM, Volkov VV. *Funktsyonalnye yssledovanyya v oftalmologyy* [Functional research in ophthalmology]. M: Medytsyna; 1999. 415 p. [Russian]

УДК 617.7:519.876.5:004.942:681.31

РЕЗУЛЬТАТЫ МОДЕЛИРОВАНИЯ НАПРЯЖЕННО–ДЕФОРМИРОВАННОГО СОСТОЯНИЯ РОГОВИЦЫ ГЛАЗА С ПАТОЛОГИИ ЭКСТРАОКУЛЯРНЫХ МЫШЦ

Кочина М. Л., Ковтун Н. М.

Резюме. Значительный удельный вес в структуре заболеваний органа зрения детей имеет патология глазодвигательного аппарата сопровождается косоглазием и нарушениями бинокулярного зрения. Косоглазие, кроме косметического недостатка, сопровождается серьезными расстройствами бинокулярных и монокулярных функций ребенка. По данным различных авторов явным косоглазием страдает 0,5–3,5% детей, в структуре детской глазной патологии Украины косоглазие занимает второе место после аномалий рефракции, удельный вес ее составляет 25,6% случаев. Определение структурно–функционального состояния экстраокулярных мышц до настоящего времени представляет определенные сложности, поскольку большинство существующих методов субъективные и требуют личного контакта врача с пациентом, который трудно установить в случае детей младшего возраста или лиц с умственными нарушениями. С другой стороны, одинаковые отклонения глаза могут возникать при различных структурно–функциональных нарушениях экстраокулярных мышц, или без них, когда имеются другие причины, связанные с аномалиями рефракции, сенсорными нарушениями и тому подобное. Для дифференциальной диагностики патологии экстраокулярных мышц и других причин возникновения косоглазия, а также выбора тактики хирургического лечения нужны объективные методы, результаты использования которых не зависят от контакта с пациентом или квалификации врача. Среди таких методов перспективным является поляризационно–оптический метод. Использование поляризованного света для исследования роговицы глаза позволяет визуализировать распределение внутренних напряжений, возникающих в ней вследствие механического воздействия прямых экстраокулярных мышц и внутриглазного давления. При освещении роговицы живого глаза поляризованным светом на ней наблюдается интерференционная картина подобная по форме к ромба, углы которого опираются на вертикальный и горизонтальный диаметры роговицы глаза. Доказано, что симметрия этого интерференционного ромба зависит от степени сбалансированности действия прямых экстраокулярных мышц, обеспечивающие повороты глаза и фиксируют его в нужном положении. При нарушении баланса действия экстраокулярных мышц, может возникать в случае повышения или снижения усилия одной или нескольких экстраокулярных мышц, форма интерференционного ромба меняется. Для клинического использования описанных изменений формы интерференционной картины необходимо детализировать их особенности при различных сочетаниях структурно–функциональной патологии экстраокулярных мышц. Для этого использовано модели напряженно–деформированного состояния глаза.

Цель работы – определение особенностей интерференционных картин, наблюдаемых на роговице глаза в поляризованном свете, при патологии экстраокулярных мышц с использованием моделей. Для построения расчетных интерференционных картин было использовано усовершенствованную модель напряженно–деформированного состояния глаза. Совершенствование этой модели, построенной с использованием теории тонких оболочек, состояло в учете реального места прикрепления экстраокулярных мышц (в соответствии с анатомическими представлениями), а также различных возможных вариантов их структурно–функциональной патологии. Отличие предлагаемого подхода от известного также заключается в определении значений геометрических параметров расчетных изохром, построенные для различных вариантов структурно–функциональных изменений экстраокулярных мышц. С использованием усовершенствованной модели напряженно–деформированного состояния глаза был проведен расчет и построены изохромы для случаев смещение места приложения усилий каждого из четырех прямых мышц вдоль линии действия (приближение точки приложения усилий к лимбу и удаления от него в интервале от 1 мм до 4 мм от нормального положения). Как показали предыдущие исследования информативными показателями для оценки состояния экстраокулярных мышц являются отрезки диагоналей интерференционного ромба и углы между ними. В результате анализа формы расчетных изохром с использованием информативных параметров было установлено, что приближение места приложения усилия мышцы к лимбу от нормального положения, а также его удаления вызывают не только изменение соотношения отрезков соответствующей диагонали, но и смещение углов изохромы от соответствующих меридианов. Разрывы верхнего угла изохромы наблюдаются при удалении месте прикрепления верхней прямой мышцы от нормального положения в сторону экватора глаза. Полученные результаты указывают на то, что определение причины косоглазия с использованием интерференционных картин должно включать не только анализ их формы, но и результаты других исследований больного косоглазием.

Ключевые слова: экстраокулярные мышцы, косоглазие, интерференционные картины, модели напряженно–деформированного состояния глаза.

UDC 617.7:519.876.5:004.942:681.31

Results of Modeling the Stress–Strain State of the Eye Cornea with Extraocular Muscles Pathology

Kochina M. L., Kovtun N. M.

Abstract. A significant share of eye diseases in children is occupied by the pathology of oculomotor apparatus accompanied by strabismus and visual binocular disturbances. Strabismus, in addition to a cosmetic defect, is accompanied by serious disorders of the child's binocular and monocular functions. According to various authors, 0.5–3.5% of children suffer from apparent strabismus. In the structure of children's eye pathology in Ukraine, strabismus takes the second place after refraction anomalies. Its specific gravity is 25.6% of cases. The determination of the structural and functional state of extraocular muscles still presents certain difficulties, since most of the existing methods are subjective and require personal contact of the doctor with the patient, which is difficult in the case of young children or people with mental disabilities. On the other hand, the same deviations of the eye can occur with various structural and functional disorders of the extraocular muscles, or without them, when there are other reasons associated with refractive errors, sensory disturbances, etc. For the differential diagnosis of the pathology of extraocular muscles and other causes of strabismus, as well as the choice of tactics for surgical treatment, objective methods are needed. Their results should not depend on contact with the patient or the qualifications of the doctor. Among such methods the most promising is the polarization–optical method. The use of polarized light to study the eye cornea allows visualizing the distribution of internal stresses arising in it due to the mechanical effect of direct extraocular muscles and intraocular pressure. When illuminating the cornea of the living eye with polarized light, an interference pattern similar in shape to a rhombus is observed on it. Its angles are based on the vertical and horizontal diameters of the eye cornea. It is proved that the symmetry of this interference rhombus depends on the balance degree of the direct extraocular muscles action, which ensures the eye rotation and fixes it in the right position. In case of the extraocular muscles action imbalance the shape of the interference rhombus changes. This can occur while increasing or decreasing the effort of one or more extraocular muscles. For clinical use of the described changes in the shape of the interference pattern, it is necessary to detail their features with various combinations of structural and functional pathology of extraocular muscles. For this, models of the stress–strain state of the eye were used.

The purpose of the work was to determine the features of interference patterns observed on the eye cornea in polarized light in the pathology of extraocular muscles using models.

Results and discussion. To construct the calculated interference patterns, an improved model of the stress–strain state of the eye was used. The improvement of this model, constructed using the theory of thin shells, consisted in taking into account the real place of attachment of extraocular muscles (in accordance with the anatomical ideas), as well as various possible options for their structural and functional pathology. The difference between the proposed approach and the known one also consists in determining the values of the geometric parameters of the calculated isochroms constructed for various variants of structural and functional changes in extraocular muscles. Using an improved model of the stress–strain state of the eye, a calculation was made and isochroms were constructed for cases of displacement the effort application of each of the four rectus muscles along the line of action (approximation of the point of application of effort to the limb and its removal from it in the range from 1 mm to 4 mm from normal provisions). As previous studies have shown, informative indicators for assessing the state of extraocular muscles are segments of the diagonals of the interference rhombus and the angles between them.

Conclusion. As a result of the analysis of the shape of the calculated isochroms using informative parameters, we found out that the approximation of the place of application of muscle force to the limb from the normal position, as well as its removal, caused not only a change in the ratio of segments of the corresponding diagonal, but also a shift of the isochromic angles from the corresponding meridians. Tears of the upper corner of the isochrome were observed when the attachment point of the superior rectus muscle was removed from the normal position towards the equator of the eye. The obtained results indicated that determining the cause of strabismus using interference patterns should include not only their shape analysis, but also the results of other studies of the strabismus patient.

Keywords: extraocular muscles, strabismus, interference patterns, stress–strain models of the eye.

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 19.07.2019 р.
Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs05.01.143
УДК 616.89-008.441.13

Лобанов І. Ю.

ОСОБЛИВОСТІ КЛІНІЧНОГО ВМІСТУ АЛКОГОЛЬНОЇ ЗАЛЕЖНОСТІ, ЩО МАЄ ПОЧАТОК У ПІДЛІТКОВОМУ ВІЦІ

Державна установа «Інститут неврології, психіатрії та наркології Національної академії медичних наук України», Харків, Україна

ivanlobanov.ua@gmai.com

Проблема значної розповсюдженості алкогольної залежності в Україні додатково ускладнюється появою сучасних трансформованих злоякісних її варіантів. Ранній початок, вплив комплексу біопсихосоціальних негативних чинників (в т.ч. преморбідних) кидають виклик клініцистам та науковцям. З метою забезпечення подолання захворювання важливо сфокусувати увагу на створенні системи ранньої діагностики, профілактики та реконструкції. Однією зі складових зазначеного процесу є вивчення актуальних на сьогоднішній день особливостей та закономірностей механізмів формування та подальшого розвитку алкогольної залежності.

У статті наведено результати медико-соціологічного дослідження учнів ПТУ чоловічої статі у віці 15-19 років (абстиненти – контроль за здоров'ям; особи, які регулярно вживають алкоголь; особи, які мають окремі ознаки алкогольної залежності) та групи молодих людей віком 21-33 роки (контроль за хворобою), хворих на алкогольну залежність, які відображають етапи її формування. Застосовано анкету медико-соціологічних досліджень.

Виявилось, що майже кожен п'ятий досліджений учень ПТУ має окремі ознаки алкогольної залежності. Спостерігається омолодження віку першого вживання спиртних напоїв – від 15,8% до 26,7% досліджених підлітків (які регулярно вживають алкоголь) познайомились зі спиртним у віці до 10 років. Додатковим свідченням деформації системи інтересів та цінностей, є значний відсоток позитивної оцінки вживання алкоголю: 21,7% досліджених (віком 15-19 років) полюбляють випити, або не вбачають в цьому нічого поганого; 31,2% регулярно вживають алкоголь (від 2-3 до 15-20 разів на місяць). Чітко простежується зв'язок між позитивним суб'єктивним сприйняттям стану сп'яніння та етапом формування алкогольної залежності: лише 8,8% абстинентів відзначили, що сп'яніння для них є приємним, достовірно більше – для представників II (47,4%) та III (55,6%) груп та для більшості представників клінічної групи (88,5%). Стосовно вподобань – в основному досліджені підлітки надають перевагу пиву (57,6%). Дослідження показало, що основним ефектом алкоголю для підлітків є тонізуючий, переважно він вживається з метою покращення настрою (44,2%). 31,2% обстежених учнів поступово підвищують дозу вживання; 13,6% зазначили палімпсести; у 7,8% обстежених відмічається втрата кількісного контролю і ще 6,5% відчувають потяг до алкоголю.

Виявлені особливості сучасних варіантів алкогольної залежності, з огляду на їх трансформацію та злоякісність, свідчать про їх особливу небезпеку для подальшого розвитку індивіда.

Ключові слова: алкогольна залежність, підлітки, сучасні форми.

Зв'язок роботи з науковими роботами, планами, темами. Стаття є частиною науково-дослідної роботи «Вивчити ендокринні механізми формування алкогольної залежності», № державної реєстрації 0113U001290.

Вступ. Алкогольна залежність (АЗ), не зважаючи на наявність різноманітних психологічних, біологічних, соціальних лікувальних та реабілітаційних програм, і до теперішнього часу залишається актуальною проблемою. Велика кількість публікацій вказують на загрозливий характер наявної розповсюдженості даної патології та її подальше зростання [1-4]. Крім того, з'являються сучасні трансформовані форми АЗ, які мають початок ще у пубертаті, характеризуються наявністю негативних преморбідних чинників, зміненим перебігом та високою злоякісністю [5-7]. Таким чином, лікування хворих зі сформованою АЗ є недостатнім з точки зору епідеміології захворювання та перспективи зміни його розповсюдженості [8]. Додатковою проблемою є брак вітчизняних досліджень з даної тематики.

Достеменно відомо, що АЗ є результатом взаємозумовлення та потенціювання різноманітних факторів не залежно від того, чи ми дотримуємося біопсихосоціальної, чи біомедичної парадигми [9-11]. Складний комплекс спадкових, пре-, пери-

та постнатальних негативних впливів стає причиною того, що в період пубертатної кризи особа не має достатнього потенціалу для її успішного подолання, активується пошук зовнішніх допоміжних засобів для вирішення внутрішніх проблем, і часто таким засобом виступають різноманітні психоактивні речовини, зокрема алкоголь – одну з найбільш адиктогенних речовин [12]. Стає очевидною необхідність створення системи ранньої доклінічної діагностики, профілактики АЗ та реконструкції осіб з високим адиктивним потенціалом, дослідивши найбільш ранні складові механізму формування алкогольної хвороби.

Мета дослідження – виявити, які ознаки та закономірності клінічного вмісту властиві сучасним варіантам АЗ з раннім початком у підлітковому віці.

Матеріал та методи дослідження. За допомогою анкети медико-соціологічних досліджень (свідоцтво про реєстрацію авторського права на твір № 60886 від 27.07.2015 р.) було обстежено 231 учня ПТУ чоловічої статі у віці 15–19 років. Підлітки були розподілені на три групи, які відображають етапи формування АЗ: I група (n=148) була використана як контрольна група за здоров'ям – це особи які не вживають алкогольних напоїв, або вживають епізодично (не частіше 1 разу на місяць); II група (n=38) – особи, які регулярно вживають алкоголь (від 2–3 до 6–14 разів на місяць); III група (n=45) – особи, які регулярно вживають алкоголь і вже мають окремі ознаки АЗ. Аналогічно було обстежено 87 молодих людей віком 21–33 роки з діагностованою АЗ. Вони були обрані у якості другої контрольної (IV) групи за захворюванням. Дані обчислено за непараметричним критерієм Пірсона.

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. Учасники дослідження підписували форму «Добровільної інформованої згоди на участь у дослідженні».

Результати дослідження та їх обговорення. Проведене дослідження показало, що 19,5% досліджених учнів ПТУ вже у віці 15–19 років мають окремі ознаки АЗ. Лише 17,3% досліджених підлітків ніколи не вживали алкоголь, що значно гірше, ніж виявили результати зарубіжних колег [13]. Також в теперішній час спостерігається більш ранній початок вживання алкогольних напоїв (**табл. 1**). Представники II і III груп підлітків вперше вживали алкоголь вже у віці до 10 років (15,8% і 26,7% відповідно), чого у минулому не спостерігалось у

Таблиця 1 – Вік першого знайомства з алкоголем (%)

Вік першого знайомства з алкоголем	Кількість обстежених (відносні показники)			
	I група (n=148)	II група (n=38)	III група (n=45)	IV група (n=87)
Ніколи не вживав	27,03	-	-	-
До 7 років	-	10,53 [1) 2)]	8,89	-
У 8-10 років	6,08	5,26	17,78 [1) 2)]	-
11-13 років	11,49	26,32 [1) 2)]	22,22 [1) 2)]	11,49
14-16 років	39,86	44,74	35,56	40,23
17-19 років	15,54	13,16 [2)]	15,56 [2)]	48,28

Примітки: [1)] – статистично значущі відмінності з 1 групою ($p < 0,05$); [2)] – статистично значущі відмінності з IV групою ($p < 0,05$).

старших представників IV групи ($p < 0,05$). Малоймовірно, що таке раннє залучення є суто ініціативою самих респондентів. Скоріше за все, це відбувається за безпосередньої участі їх найближчого оточення, що характеризує так звану сучасну культуру вживання алкоголю. Крім того, більшість підлітків II (71,1%) та III (57,8%) груп розпочали вживати алкоголь у віці 11–16 років, а більшість молодих людей IV групи (88,5%) розпочинали дещо пізніше – в 14–19 років ($p < 0,05$).

Цікавим є спостереження за поступовим збільшенням позитивної характеристики алкоголю та стану сп'яніння, яку надали респонденти (**табл. 2**). Це відбувається послідовно, відповідно до етапу формування АЗ – наростає чисельність підлітків і молодих людей, які полюбляють випити (від 1,4% у I групі до 59,8% у IV групі), а найбільш прихильною до алкоголю групою підлітків очікувано виявилась III група: 22,2% полюбляють випити і ще 40,0% не бачать у цьому нічого поганого ($p < 0,05$).

Таблиця 2 - Ставлення до алкоголю (%)

Варіант відповіді	Кількість обстежених (відносні показники)			
	I група (n=148)	II група (n=38)	III група (n=45)	IV група (n=87)
Полюбляю випити	1,35	13,16 [1) 2)]	22,22 [1) 2)]	59,77
У вживанні не бачу нічого поганого	4,05	23,68 [1)]	40,00 [1) 2)]	27,60
Негативне	79,05	47,37 [1) 2)]	11,11 [1)]	1,15
Не можу визначити	15,54	15,8	26,67	11,49

Примітки: [1)] – статистично значущі відмінності з I групою ($p < 0,05$); [2)] – статистично значущі відмінності з IV групою ($p < 0,05$).

Загалом, 21,65 % досліджених учнів позитивно ставляться до вживання спиртного.

Схожа картина виявлена і в результаті аналізу ставлення до стану сп'яніння. Неприємним його вважають переважно представники I групи (64,9%), приємним - IV групи (88,5%), а II і III групи продемонстрували проміжні позиції (**рис. 1**).

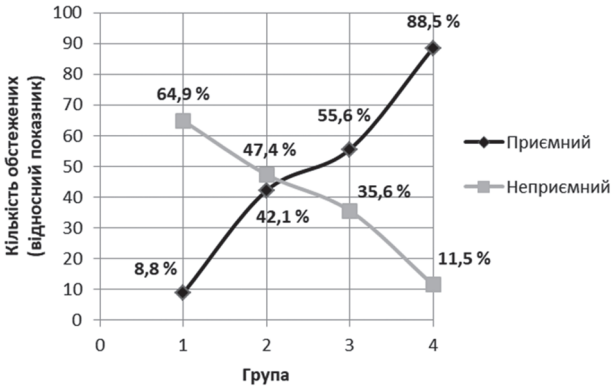


Рис. 1. Ставлення до стану сп'яніння (p < 0,05)

Одними з найбільш ранніх проявів АЗ, яка формується у пубертаті, є збільшення частоти прийому спиртного та вживаних доз (**рис. 2, табл. 3**).

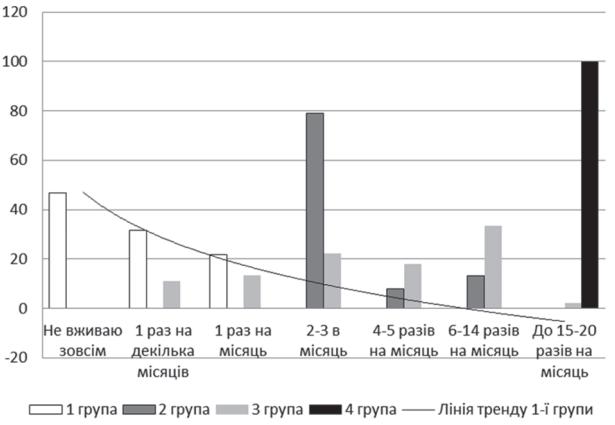


Рис. 2. Частота вживання алкогольних напоїв (p < 0,05)

Таблиця 3 – Споживання горілки на етапах формування АЗ (%)

Доза споживання горілки	Кількість обстежених (відносні показники)			
	I група (n=148)	II група (n=38)	III група (n=45)	IV група (n=87)
Не вживаю	89,86	- [1)]	- [1)]	4,60
До 100 г	8,11	26,32 [1) 2)]	4,44	-
До 250 г	1,35	47,37 [1) 2)]	37,78 [1) 2)]	4,60
До 500 г	0,68	15,79 [1) 2)]	51,11 [1)]	41,38
До 1 л й більше	-	10,53 [1) 2)]	6,67 [2)]	49,43

Примітки: [1)] – статистично значущі відмінності з I групою (p < 0,05); [2)] – статистично значущі відмінності з IV групою (p < 0,05).

Якщо переважна більшість представників I групи не вживають алкоголь (46,6%), або вживають його 1 раз на кілька місяців (31,8%), то у II групі, в основному, вживають 2-3 рази на місяць (78,9%), а в III – від 2-3, 4-5 до 6-14 разів (22,2%, 17,8%, 33,3% відповідно); в IV групі 100% респондентів вживають майже щодня (p <0,05). Всього 31,2% респондентів віком 15-19 років регулярно вживають алкогольні напої (від 2-3 до 15-20 разів на місяць).

Динаміку змін кількості вживаних напоїв вдалось відстежити на прикладі вживання горілки. Якщо представники I групи переважно її не вживають (89,9%), то в решті груп надають перевагу все більшим дозам. Наприклад, представники II групи, задовольняються 250 г горілки (47,4%), а половина досліджених III групи потребують вже 500 г горілки (51,1%). Хворі на АЗ вживають до 1 л й більше горілки (49,4%) при p <0,05.

Безумовним лідером вподобань у підлітків є пиво – його частіше за все вживають 86,84 % підлітків II групи та 91,11 % підлітків III групи (**табл. 4**). Всього 57,6% досліджених учнів надають йому перевагу. Згідно етапів формування АЗ спостерігається поступове збільшення питомої ваги горілки серед асортименту найбільш вживаних спиртних напоїв – від 6,8% у I групі до 56,3% у клінічній. Досліджені підлітки II і III груп зайняли проміжні положення: 21,1% і 42,2% відповідно. В III групі достовірно частіше, ніж в I та II, починають вживати самогон (15,6%); в подальшому ця тенденція до збільшення зберігається (35,6% – IV група) (p <0,05).

Таблиця 4 – Напої, що вживаються найчастіше (%)

Напої, що частіше за все вживаються	Кількість обстежених (відносні показники)			
	I група (n=148)	II група (n=38)	III група (n=45)	IV група (n=87)
Сухі вина	44,49	15,79 [1)]	33,33 [1)]	-
Пиво	39,86	86,84 [1) 2)]	91,11 [1) 2)]	16,09
Горілка	6,76	21,05 [1) 2)]	42,22 [1) 2)]	56,32
Самогон	3,38	- [2)]	15,56 [1) 2)]	35,63

Примітки: [1)] – статистично значущі відмінності з I групою (p < 0,05); [2)] – статистично значущі відмінності з IV групою (p < 0,05).

Така картина принципово відрізняється від результатів, отриманих західними вченими [14].

Стосовно впливу алкоголю, то підвищення тонусу та покращення настрою – основні ефекти для досліджених учнів (44,2%). Найбільш часто такий ефект спостерігався у підлітків, які увійшли до II та III груп (73,7% та 75,6% відповідно). Це достовірно більше, ніж в контрольних (27,0 % – I група, 19,5% – клінічна група; p <0,05).

Також виявилось, що 31,2% обстежених підлітків поступово підвищують дозу вживання алкоголю; 13,6% мали палімпсести; у 7,8% обстежених спостерігається втрата кількісного контролю і 6,5% відчувають потяг до алкоголю. Все це спостерігається у віці 15-19 років і свідчить про злоякісність, високу прогредієнтність процесу розвитку АЗ.

Очевидно, що заходи з запобігання виникнення та подальшого розвитку АЗ мають бути застосовані якомога раніше, принаймні у підлітковому віці. Така позиція цілком збігається з позицією ВООЗ, викладеною у Декларації «Молодь і алкоголь» ще у 2001 році, але навіть до теперішнього часу вона не знайшла своєї практичної реалізації повною мірою в Україні [15]. Для покращення ситуації на захворюваність АЗ мають бути використані поліпрофесійні, мультидисциплінарні, екологічні до підліткового середовища інструменти [16].

Висновки. Отримані дані свідчать про те, що вже у віці 15-19 років у великої кількості підлітків починає формуватись АЗ. Сучасні трансформовані варіанти цього захворювання характеризуються більш раннім залученням до алкогольної поведінки, вживанням слабоалкогольних спиртних напоїв та високою злоякісністю зазначеної патології. Регулярне вживання токсичної речовини є свого роду нормою, і входить в систему життєвих цінностей. Такий ранній початок АІ, що припадає на період пубертатної кризи, призводить до викривлення особистісного та сомато-статевого дозрівання підлітків, він супроводжується процесами трансформації етіопатогенезу та клініки АЗ.

Перспективи подальших досліджень. Мають бути проведені комплексні поліпрофесійні лонгітюдні дослідження, які б включали вивчення психосоціальних, ендокринних, органічних і антропометричних преморбідних факторів та аспектів механізму формування АЗ, пошук відповідних маркерів для ранньої діагностики та мішеней ранньої профілактики даного захворювання.

References

1. Psykhichne zdorov'ya naselennya Ukrayiny [Mental health of the population of Ukraine]. *Analitychno-statystychnyy dovidnyk za 2013–2015 roky.* MOZ Ukrayiny, UNDISiSPtaNU MOZ Ukrayiny, DU «Tsentr medychnoyi statystyky MOZ Ukrayiny». Kyiv; 2016. 79 s. [Ukrainian]
2. Pinchuk IYa, Petrychenko OO, Kolodyezhnyy OV, Zdoryk IF. Dynamika psykhichnogo zdorov'ya naselennya Ukrayiny v period 2013–2015 rr [Dynamics of mental health of the population of Ukraine in the period of 2013–2015]. *Arkhiv psykhiatriyi*. 2016; 22(2):2 0-2. [Ukrainian]
3. Haponov KD. Alkoholna zalezhnist v umovakh sotsialnoho stresu: epidemiolohichni, klinichni i likuvalni aspekty [Alcohol dependence in conditions of social stress: epidemiological, clinical and therapeutic aspects]. *Ukrainskyi visnyk psykhonevrolohii*. 2016; 4(89): 54-60. [Ukrainian]
4. Egorchenko SP. Alkogolnaya zavisimost: problema biogeneticheskaya ili psikhosotsyalnaya? Sovremennye aspekty [Alcohol addiction: a biogenetic or psychosocial problem? Modern aspects]. *Visn ONU im II Mechnikova. Seriya «Psikhologiya»*. 2014; 2(32): 122-8. [Russian]
5. Artemchuk AP. Klinichni, paraklinichni ta terapevtychni aspekty suchasnykh form alkogolizmu [Clinical, paraclinical and therapeutic aspects of modern forms of alcoholism]. *Arkhiv psykhiatriyi*. 2000; 20(2): 55-9. [Ukrainian]
6. Chernobrovkina TV, Artemchuk AF, Sosin IK. Problemy komorbidnosti i sovremennye formy alkogolnoy bolezni (kliniko-patogeneticheskiy aspekt) [Comorbidity problems and current forms of alcoholic disease (clinical and pathogenetic aspect)]. *Narkologiya.* 2006; 12: 47–75. [Russian]
7. Sosin IK, Chuev YuF. *Narkologiya* (monografiya) [Narcology (monograph)]. Kharkov: Kollegium; 2005. 800 s. [Russian]
8. Linskiy IV, Minko AI, Artemchuk AF, Grinevich EG, Markova MV, Musienko GA, et al. Metod kompleksnoy otsenki addiktivnogo statusa individa i populyatsii s pomoschyu sistemyi AUDIT-podobnyih testov [Method for complex assessment of the addictive status of an individual and population using the system of AUDIT-like tests]. *Visnyk psyhiatriyi ta psyhofarmakoterapiyi.* 2009; 2(16): 56-70. [Russian]
9. Becona E. Addiction is not a brain disease. *Papeles del Psicologo*. 2016 Jan; 37(2): 118-25.
10. Hall W, Carter A, Forlini C. The brain disease model of addictions: Is it supported by the evidence and has it delivered on its promises? *Lancet Psychiatry*. 2015 Jan 01; 2(1): 105-10. DOI: 10.1016/S2215-0366(14)00126-6
11. Skewes MC, Gonzalez VM. The Biopsychosocial Model of Addiction. *Principles of Addiction*. 2013; 1(6): 61-70. doi: 10.1016/B978-0-12-398336-7.00006-1
12. Lopez-Quintero C, Perez de los Cobos J, Hasin DS, Okuda M, Wang S, Grant BF, et al. Probability and predictors of transition from first use to dependence on nicotine, alcohol, cannabis, and cocaine: Results of the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions (NESARC). *Drug and Alcohol Dependence*. 2011 May 1; 115(1-2): 120-30. PMID: 21145178. PMCID: PMC3069146. doi: 10.1016/j.drugalcdep.2010.11.004
13. Olsson CA, Romaniuk H, Salinger J, Staiger PK, Bonomo Y, Hulbert C, et al. Drinking patterns of adolescents who develop alcohol use disorders: results from the Victorian Adolescent Health Cohort Study. *BMJ Open*. 2016. PMID: 26868948. PMCID: PMC4762151. doi: 10.1136/bmjopen-2015-010455

14. Maldonado-Molina MM, Reingle JM, Tobler AL, Komro KA. Effects of beverage-specific alcohol consumption on drinking behaviors among urban youth. *J Drug Educ*. 2010; 40(3): 265-80. PMID: 21313986. PMCID: PMC3721330. doi: 10.2190/DE.40.3.d
15. Declaration on young people and alhohol. *WHO, European Ministerial Conference on Young People and Alcohol.* Stockholm, Sweden. 2001 Feb.
16. Minko AI. Alkogolizm – mezhdistsiplinarnaya problema [Alcoholism is an interdisciplinary problem]. *Ukrayinskyy visnik psykhonevrologiyi*. 2004; 9(4): 6-7. [Russian]

УДК 616.89-008.441.13

ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОГО СОДЕРЖАНИЯ АЛКОГОЛЬНОЙ ЗАВИСИМОСТИ, ИМЕЮЩЕЙ НАЧАЛО В ПОДРОСТКОВОМ ВОЗРАСТЕ

Лобанов И. Ю.

Резюме. Проблема значительной распространенности алкогольной зависимости в Украине дополнительно осложняется появлением современных трансформированных злокачественных ее вариантов. Раннее начало и влияние комплекса биопсихосоциальных негативных факторов (в т. ч. преморбидных) бросают вызов клиницистам и ученым. С целью обеспечения преодоления заболевания важно сфокусировать внимание на создании системы ранней диагностики, профилактики и реконструкции.

Одной из составляющих указанного процесса является изучение актуальных на сегодняшний день особенностей и закономерностей механизмов формирования и дальнейшего развития алкогольной зависимости.

В статье приведены результаты медико-социологического исследования учащихся ПТУ мужского пола в возрасте 15-19 лет (абстиненты – контроль по здоровью; лица, регулярно употребляющие алкоголь; лица, имеющие отдельные признаки алкогольной зависимости) и группы молодых людей в возрасте 21-33 года (контроль по болезни), больных алкогольной зависимостью, которые отражают этапы ее формирования. Применена анкета медико-социологических исследований.

Оказалось, что почти каждый пятый исследованный учащийся ПТУ имеет отдельные признаки алкогольной зависимости. Наблюдается омоложение возраста первого употребления спиртных напитков – от 15,8% до 26,7% исследованных подростков (которые регулярно употребляют алкоголь) познакомились со спиртным в возрасте до 10 лет. Дополнительным свидетельством деформации системы интересов и ценностей является значительный процент положительной оценки употребления алкоголя: 21,7% исследованных (в возрасте 15-19 лет) любят выпить, либо не видят в этом ничего плохого; 31,2% регулярно употребляют алкоголь (от 2-3 до 15-20 раз в месяц). Четко прослеживается связь между субъективным восприятием состояния опьянения и этапом формирования алкогольной зависимости: только 8,8% абстинентов отметили, что опьянение для них приятное, достоверно больше – для II (47,4%) и III (55,6%) групп, и для большинства представителей клинической группы (88,5%). Относительно предпочтений – в основном исследованные подростки предпочитают пиво (57,6%). Исследование показало, что основным эффектом алкоголя для подростков является тонизирующий, преимущественно он употребляется с целью поднятия настроения (44,2%). 31,2% обследованных учеников постепенно повышают дозу употребления; 13,6% отметили палимпсесты; в 7,8% обследованных отмечается потеря количественного контроля и еще 6,5% испытывают влечение к алкоголю.

Обнаруженные особенности современных вариантов алкогольной зависимости, учитывая их трансформацию и злокачественность, свидетельствуют об их особой опасности для дальнейшего развития индивида.

Ключевые слова: алкогольная зависимость, подростки, современные формы.

UDC 616.89-008.441.13

Peculiarities of the Clinical Content of Alcohol Addiction Beginning in Adolescent Age

Lobanov I. Yu.

Abstract. The problem of high prevalence of alcohol addiction in Ukraine is further complicated by the emergence of modern transformed malignant variants of it. The early onset and the impact of a complex of biopsychosocial negative factors (including premorbid ones) challenge clinicians and scientists. In order to overcome the disease, it is important to focus on establishing an early diagnosis, prevention and reconstruction system. One of the components of this process is the study of the current features and regularities of the mechanisms of formation and further development of alcohol addiction.

Material and methods. The article presents the results of a medical and sociological study of male students of vocational training schools aged 15-19 (abstinence as health control group; people who regularly drink alcohol; people with certain signs of alcohol addiction) and groups of young people aged 21-33 years (group of disease control), patients with alcohol addiction, reflecting the stages of its formation. We applied the questionnaire of medical and sociological researches.

Results and discussion. It turned out that almost every fifth student of vocational training schools had individual signs of alcohol addiction. There was a rejuvenation of the age of first alcohol consumption – from 15.8% to 26.7% of the studied adolescents (who regularly drink alcohol) got acquainted with alcohol at the age of 10. An additional evidence of the system of interests and values deformation was a significant percentage of positive assessment of alcohol consumption: 21.7% of those surveyed (aged 15-19 years) enjoyed drinking or did not see anything wrong in it; 31.17 % regularly consumed alcohol (from 2-3 to 15-20 times per month). The relationship between positive subjective perception of intoxication status and the stage of alcohol addiction formation is clearly traced: only 8.8% of abstinent said that it was pleasant to drink; it was significantly higher for II (47.4%) and III (55.6%) groups and for most of the clinical group (88.5%). As far as preferences are concerned – most teenagers preferred beer (57.6%). The study found out that the main effect of alcohol for teenagers was a tonic, mainly used to improve mood (44.2%). 31.2% of the surveyed students were gradually increasing their dose; 13.6% said palimpsests; in 7.8% of the surveyed there was a loss of quantitative control and another 6.5% felt a craving for alcohol.

Conclusion. The revealed features of modern variants of alcohol addiction, in view of their transformation and malignancy, indicated their particular danger for the further development of the individual.

Keywords: alcohol dependence, adolescents, modern forms.

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 30.07.2019 р.
Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs05.01.149
УДК 616.831–009.11–031.4

Муратова Т. М., Храмцов Д. М., Стоянов О. М., Андрющенко Є. О., Котов С. А.

РАННЯ ІНКРЕМЕНТАЛЬНА МОБІЛІЗАЦІЯ В ПРАКТИЦІ НЕЙРОРЕАБІЛІТАЦІЇ ПРИ ІШЕМІЧНОМУ ІНСУЛЬТІ

Одеський національний медичний університет, Україна

yuri.vorokhta@gmail.com

Метою дослідження була оцінка досвіду ранньої інкрементальної мобілізації практиці нейрореабілітації при ішемічному інсульті.

Дослідження проведене впродовж 2016–2019 рр в *stroke unit*'і Центру реконструктивної та відновної медицини (Університетської клініки) Одеського національного медичного університету. У дослідженні прийняли участь 228 пацієнтів з ішемічним інсультом, яким виконували різні види інкрементальної мобілізації починаючи з 2–ї доби після настання інсульту.

Для пасивної вертикалізації використовували поворотний стіл Enraf Nonius (Нідерланди) у стандартній комплектації, для активно–пасивної апаратної вертикалізації – стендер Easy Stand (Німеччина). Для активно–пасивної мануальної вертикалізації також використовувалися пейсери (задньоупорні ходунки) Rifton, стандартні ходунки (Zimmer frame) та ролатори.

Ефективність лікування оцінювали за змінами NIHSS, BI (Bartell index), RMI (Rivermead Mobility Index), субшкалою мобільності STREAM (Mobility Subscale of the Stroke Rehabilitation Assessment of Movement) на момент надходження та виписки, додатково оцінювали динаміку показників за шкалами RMI, STREAM та CGI–I через три місяці.

Середній бал за NIHSS на момент надходження склав 12,1±0,7 балів. Ознаки помірного когнітивного дефіциту зустрічалися у 69 (30,3%) хворих, середня оцінка за шкалою MMSE склав 23,8±1,1 балів.

При оцінці вихідних параметрів за шкалами BI, RMI та STREAM на момент початку лікування було визначено суттєве зниження реабілітаційного потенціалу. Так у більшості пацієнтів індекс Бартел не перевишував 65 балів (в середньому 54,3±1,2 балів), а RMI та STREAM складали відповідно 2,8±0,2 балів та 66,7±2,7 балів. Середній термін перебування у стаціонарі складав 12,8±1,2 днів. Найбільш часто фокус ішемії локалізувався у басейні середньої мозкової артерії (68,0%), рідше реєструвалися ураження у басейнах задньої мозкової артерії та вертебро–базилярном басейні (21,1%) та передньої мозкової артерії (20,9%). У 62 (27,2%) пацієнтів відзначалися лакунарні інфаркти.

Всі 228 (100,0%) пацієнтів проходили етап пасивної вертикалізації, в том числі 65 (28,5%) – апаратної на поворотному столі. У 58 (25,4%) пацієнтів застосовувалася активно–пасивна апаратна вертикалізація на стендері, у 177 (77,6%) – мануальна активно–пасивна вертикалізація. У 146 (64,0%) пацієнтів була застосована активна вертикалізація.

Показано, що інкрементальна мобілізація виявилася відносно безпечною процедурою, при якій ризики добре керуються, та яка забезпечує покращання функціональних результатів реабілітації. Найбільший ризик виникнення ускладнень притаманний методу пасивної апаратної вертикалізації. За шкалами RMI та STREAM показники у хворих, що перенесли ГПМК, були сталими та демонстрували тенденцію до зростання функціональних резервів – відповідно 9,1±0,2 балів та 87±3 балів. BI збільшився до 81±5 балів. CGI–I через три місяці складала в середньому 2,9±0,2 балів, незалежно від застосованого методу інкреметальної мобілізації. Для профілактики ускладнень та побічних ефектів вертикалізації доцільно ретельно оцінювати клінічний статус пацієнтів при надходженні та проводити клінічний моніторинг гемодинамічних показників.

Ключові слова: нейрореабілітація, гостре порушення мозкового кровообігу, інкрементальна мобілізація, клінічний моніторинг

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Наукова робота проведена у рамках НДР «Стан і корекція дисфункцій ВНС на різних рівнях її організації при цереброваскулярній патології», № державної реєстрації 0105U008877.

Вступ. Згідно із звітом GBD, ризик розвитку інсульту для осіб віком від 25 років і старше становить 24.9% [1]. Прогнозується підвищення поширеності інсульту та збільшення числа осіб, які вижили

після гострого порушення мозкового кровообігу (ГПМК). Це пояснюється постарінням населення, значною частотою коморбідної патології та зниженням смертності від інсульту, пов'язаними з кращою терапією гострого ішемічного інсульту та появою ефективних методів первинної та вторинної профілактики інсульту [2, 3]. За окремими прогнозними оцінками до 2050 року передбачається подвоєння кількості інсультів, особливо у пацієнтів старше 75 років [1, 3]. Все частіше в фаховій літературі використовується термін «хронічний інсульт» під яким розуміють симптомокомплекс залишкового неврологічного дефіциту через 6 місяців або більше перенесеного інсульту [4, 5]. Існують докази того, що рання активізація хворого є запорукою повноцінного функціонального відновлення, під яким розуміють досягнення оптимального фізичного стану, в тому числі функціональної, когнітивної, емоційної та соціальної активності [6, 7]. На жаль у 50% хворих, що перенесли ГПМК має місце тривале обмеження функцій, а 25% – досягають неповного функціонального відновлення [6].

Одним з найбільш потужним інструментом функціонального відновлення у хворих з ГПМК є рання інкрементальна мобілізація (вертикалізація), яка дозволяє запобігти розвитку імобілізаційного синдрому – симптомокомплексу вегетативно судинної недостатності з проявами церебральної гіпоперфузії та вегетативної дизавтономії [8]. Частота розвитку ІС у хворих нейрореанімаційних відділень складає 60–98%. В його основі лежить поліорганний сімптомокомлекс м'язово–скелетних (зниження синтезу білків м'язів, м'язова атрофія, зниження м'язової сили і толерантності до навантажень, вкорочення зв'язкового апарату, м'язові контрактури, зниження щільності кісткової тканини, декубітаційні виразки), респіраторних (ателектазованих, пневмонія, зниження максимального тиску вдиху і формованої життєвої ємності легень), ендокринно–метаболічних (інсулінорезистентність зниження активності ренін–ангіотензинової системи, збільшення продукції натрійуретичного пептиду) [8, 9].

Основною метою вертикалізації є підтримання або відновлення максимального значення гравітаційного градієнта (≥80°) як обов'язкову умову функціонування пацієнта в ході реабілітаційного процесу [8, 10]. Вона досягається в ході ортостатичних тренувань, що забезпечують збереження або відновлення адекватної аферентації від суглобових і м'язово–сухожильних рецепторів, збереження належного впливу на тонічну і динамічну активність вестибулярних і постуральних рефлекторних реакцій і автоматизмів, поліпшення респіраторної функції, збереження рефлекторного механізму спорожнення кишечника і сечового міхура. Однак, при некоректному ортостатичному навантаженні можливе виникнення гемодинамічних порушень, аж до фатальних. Тому раніше вертикалізація хворих, які перенесли інсульт, була можлива тільки за умови відновлення рівня свідомості і стабілізації стану [10]. Після появи поворотного столу ці обмеження перестали існувати – адже існує можливість плавної зміни кута нахилу столу [8, 11]. Збільшила безпечність процедури й поява портативних пристроїв для вітального моніторингу [12]. Як наслідок, стала можливою вертикалізація з перших днів після інсульту. Наступним кроком стала розробка роботизованих тренажерів, в яких вертикалізація поєднується з пасивним або активним тренуванням ходьби [13]. Втім, в умовах обмежених ресурсів системи охорони здоров'я застосування апаратної вертикалізації при ГПМК залишається казуїстикою.

Метою дослідження була оцінка досвіду ранньої інкрементальної мобілізації практиці нейрореабілітації при ішемічному інсульті.

Матеріал та методи дослідження. Дослідження проведене впродовж 2016–2019 рр в *stroke unit*'і Центру реконструктивної та відновної медицини (Університетської клініки) Одеського національного медичного університету. У дослідженні прийняли участь 228 пацієнтів з ішемічним інсультом, яким виконували різні види інкрементальної мобілізації починаючи з 2–ї доби після настання інсульту.

Протипоказами до виконання процедури були:

- Нестабільний профіль пацієнта пізніше, ніж за 6 годин до початку вертикалізації.
- Гострий інфаркт міокарду
- САК при некліпованій аневризмі
- Шок
- Агональний стан (смерть мозку)
- ТЕЛА, наростаючий тромбоз або наявність флотуючого тромбу (за відсутності кава–фільтра)
- Нестабілізований перелом хребта, тазу, нижніх кінцівок
- Відмова пацієнта
- Застосовували наступні види інкрементальної мобілізації:
- Пасивна – за допомогою 1–3 асистентів на 3–х секційному ліжку та (або) поворотному столі під контролем лікаря–спеціаліста, який пройшов спеціальну підготовку.
- Активно–пасивна апаратна – з використанням стендеру під контролем / з допомогою фахівця, який пройшов спеціальну підготовку.
- Активно–пасивна мануальна – самостійна вертикалізація за допомогою одного або двох фахівців, які пройшли спеціальну підготовку.
- Активна – самостійна, під контролем фахівця, який пройшов спеціальну підготовку.

При проведенні пасивної вертикалізації дотримувалися наступних умов:

1. Моніторинг вітальних функцій (монітор НЕАСО)
2. Венозний доступ.
3. Наявність укладки для надання невідкладної допомоги.
4. Еластичний трикотаж або пневмокомпресія нижніх кінцівок. Додатково у пацієнтів із ослабленою передньою черевною стінкою використовували еластичний бандаж.
5. Поінформованість пацієнта про майбутню процедуру.

Для пасивної вертикалізації використовували поворотний стіл Enraf Nonius (Нідерланди) у стандартній комплектації, для активно–пасивної апаратної вертикалізації – стендер Easy Stand (Німеччина). Для активно–пасивної мануальної вертикалізації також використовувалися пейсери (задньоупорні ходунки) Rifton, стандартні ходунки (Zimmer frame) та ролатори [10].

Інкрементальну мобілізацію здійснювали відповідно до локального клінічного протоколу, заснованому на рекомендаціях Baltz M. et al. (2013) та Полякової О. В. (2014) [14, 15]. Перед проведенням вертикалізації оцінювали волюметричний стан організму за допомогою тесту пасивного піднятті ніг, при наявності центрального венозного катетера – за ЦВТ. Оцінювали в динаміці гемодинамічні показники (артеріальний тиск, ЧСС), сатурацію крові киснем spO2 [10, 14].

Ефективність лікування оцінювали за змінами NIHSS, BI (Bartell index), RMI (Rivermead Mobility Index), субшкалою мобільності STREAM (Mobility Subscale of the Stroke Rehabilitation Assessment of Movement) на момент надходження та виписки, додатково оцінювали динаміку показників за шкалами RMI, STREAM та CGI–I через три місяці [16].

Дослідження виконане з дотриманням сучасних біоетичних вимог [17], дизайн схвалений локальною комісією з біоетики Центру реконструктивної та відновної медицини. Всі пацієнти або їх повноправні представники підписували інформовану згоду.

Статистичний аналіз проведений з використанням непараметричних критеріїв за допомогою стандартних пакетів MS Excel [18].

Результати дослідження. Середній вік хворих, що прийняли участь у дослідженні склав 56,2±1,8 років. Серед пацієнтів незначно переважали чоловіки (122 або 53,5%), жінок, відповідно було 108 (46,5%). Середній бал за NIHSS на момент надходження склав 12,1±0,7 балів. Ознаки помірного когнітивного дефіциту зустрічалися у 69 (30,3%) хворих, середня оцінка за шкалою MMSE склав 23,8±1,1 балів.

При оцінці вихідних параметрів за шкалами BI, RMI та STREAM на момент початку лікування було визначено суттєве зниження реабілітаційного потенціалу. Так у більшості пацієнтів індекс Бартел не перевишував 65 балів (в середньому 54,3±1,2 балів), а RMI та STREAM складали відповідно 2,8±0,2 балів та 66,7±2,7 балів. Середній термін перебування у стаціонарі складав 12,8±1,2 днів. Найбільш часто фокус ішемії локалізувався у басейні середньої мозкової артерії (68,0%), рідше реєструвалися ураження у басейнах задньої мозкової артерії та вертебро–базилярном басейні (21,1%) та передньої мозкової артерії (20,9%). У 62 (27,2%) пацієнтів відзначалися лакунарні інфаркти.

Всі 228 (100,0%) пацієнтів проходили етап пасивної вертикалізації, в том числі 65 (28,5%) – апаратної на поворотному столі. У 58 (25,4%) пацієнтів застосовувалася активно–пасивна апаратна вертикалізація на стендері, у 177 (77,6%) – мануальна активно–пасивна вертикалізація. У 146 (64,0%) пацієнтів була застосована активна вертикалізація. На жаль, у 72 (36,0%) хворих після лікування залишався суттєвий неврологічний дефіцит, що унеможливлював проведення активної (без суттєвої асистенції фізичним терапевтом) вертикалізації.

Значний інтерес являють результати реабілітаційної програми після застосування різних видів інкрементальної мобілізації. Найбільш безпечним видавався етап пасивної вертикалізації за допомогою стандартних секцій функціонального ліжка – на ньому не було зареєстровано жодного суттєвого кардіоваскулярного епізоду. Артеріальний тиск в середньому складав 153±9 мм рт ст для систолічного й 94±3 мм рт ст для діастолічного тиску. ЧСС складало 86±3 ударів на хвилину. У 71 (31,1%) пацієнтів відзначалася миготлива аритмія. Після виконання процедури спостерігалося незначне підвищення ЧСС у 66 (29,9%) на 10–15% від вихідних значень (**рис. 1**), а також тенденція до зниження артеріального тиску. В жодному випадку не було зниження spO2 менше 95%, однак кожний другий хворих при надходженні потребував оксигенотерапії (канюльний або масочний метод подачі). Слід зазначити, що в окремих випадках спостерігалися флюктуації неврологічного дефіциту, які

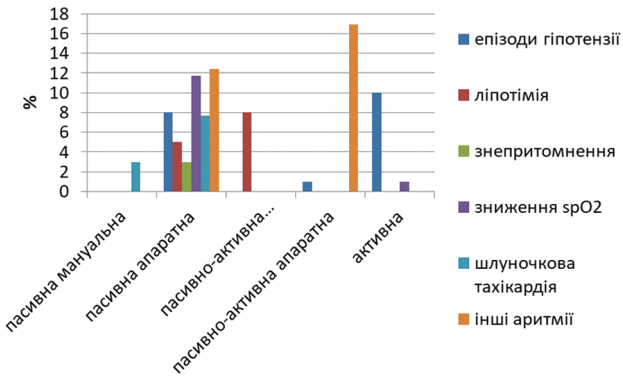


Рис. 1. Вплив вертикалізації на показники гемодинаміки та spO2

розцінювалися як прояв декомпенсації та зниження церебральної перфузії.

Натомість при використанні пасивної вертикалізації з tilt–table у 2 (3,1%) хворих виникли синкопальні стани, у 5 (7,7%) – епізоди шлуночкової тахікардії, ще у 11 (16,9%) – інші види аритмії. Зниження spO2 спостерігалося у 9 (11,7%) пацієнтів. Частим явищем була гіпотензія, яка спостерігалася у 48,1% пацієнтів, здебільшого при опрацюванні клінічного протоколу при перших процедурах.

Цікаво, що на тлі застосування сучасних засобів вертикалізації у пацієнтів значно покращилося загальне самопочуття, вони стали більш стенічними.

Щодо різних технологій активно–пасивної вертикалізації (АПВ) то більш безпечним вочевидь виявився апаратний метод. При використанні стендера у пацієнтів лише у поодиноких випадках відзначалися епізоди гіпотензії (до 90/60 мм рт ст) без ліпотимії. Натомість при застосуванні мануальних підходів до АПВ у 14 з 177 (7,9%) визначалися ліпотимічні стани, у 22 (12,4%) – епізоди тахистолії. Сатурація крові киснем у цих пацієнтів не змінювалася.

У даному дослідженні відсутня контрольна група у зв'язку з біоетичними міркуваннями. Тому велике значення має порівняння змін основних індексів, які відображають тяжкість стану та рівень функціональної адаптації на момент виписки в залежності від застованих методів інкрементальної мобілізації. Після проведеного лікування відбулося зниження оцінки за NIHSS до 3,8±0, 1 балів. З описаними змінами тісно корелювала динаміка BI (r=–0,86), RMI (r=–0,87x), STREAM (Mobility Subscale of the Stroke Rehabilitation Assessment of Movement, r=–0,84). Так оцінка за шкалою Бартел у контингенті обстежених зросла до 74±6 балів, а за шкалами RMI та STREAM – до 8,9±0,1 балів та 85±3 балів. Найвищий приріст функціональних резервів спостерігався у пацієнтів, у відношенні яких застосовували пасивну апаратну вертикалізацію (**рис. 2**).

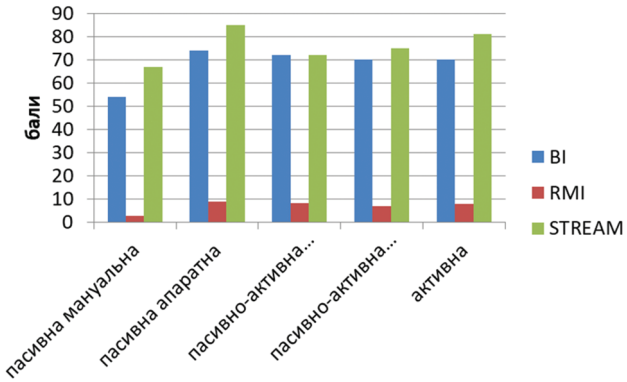


Рис. 2. Рівень функціональної адаптації у хворих на ГПМК в залежності від застосованого методу інкрементальної мобілізації

Щодо відділених результатів, то виявилося що за шкалами RMI та STREAM показники у хворих, що перенесли ГПМК, були сталими та демонстрували певну тенденцію до зростання функціональних резервів – відповідно 9,1±0,2 балів та 87±3 балів. BI збільшився до 81±5 балів. CGI–I через три місяці складала в середньому 2,9±0,2 балів, незалежно від застосованого методу інкреметальної мобілізації.

Обговорення отриманих результатів. Відповідно до літературних джерел, спосіб інкрементальної мобілізації при завчасному її початку не відіграє суттєвої різниці у функціональному відновленні. Дорогі роботизовані системи, поворотні столи, стендери як правило недоступні вітчизняним закладам охорони здоров'я. В роботі Полякової А. В. (2014) проголошується доцільність застосування вітального моніторингу на всіх етапах реабілітаційної програми [15]. Поряд з автоматизованими системами (холтер артеріального тиску, ЕКГ, телемедичне приладдя) широко використовується рутинне повторне вимірювання основних параметрів життєдіяльності. Щодо бандажування, яке ми застосовували для гладких пацієнтів (ІМТ>35 кг/м2), то воно дозволило скоротити кількість транзиторних станів, пов'язаних із гіпоперфузією мозку.

Основними предикторами клінічно несприятливих наслідків вертикалізації можна вважати наступні стани. Це виражений неврологічний дефіцит на момент надходження (NIHSS≥18 балів), великий розмір вогнища, ураження домінатної півкулі, критичний стеноз каротидних судин, наявність некомпенсованих тахиаритмічних станів та/або фібриляції передсердь [8, 14, 15].

Загалом, інкрементальна мобілізація виявилася відносно безпечною процедурою, при якій ризики добре керуються, та яка забезпечує покращання функціональних результатів реабілітації [8].

Висновки

1. Найбільший ризик виникнення ускладнень притаманний методу пасивної апаратної вертикалізації
2. за шкалами RMI та STREAM показники у хворих, що перенесли ГПМК, були сталими та демонстрували тенденцію до зростання функціональних резервів – відповідно 9,1±0,2 балів та 87±3 балів. BI збільшився до 81±5 балів.
3. CGI–I через три місяці складала в середньому 2,9±0,2 балів, незалежно від застосованого методу інкреметальної мобілізації.
4. Для профілактики ускладнень та побічних ефектів вертикалізації доцільно ретельно оцінювати клінічний статус пацієнтів при надходженні та проводити клінічний моніторинг гемодинамічних показників.

Перспективи подальших досліджень пов'язані із оцінкою ефективності ранньої апаратної інкрементальної мобілізації при ішемічному інсульті в умовах інсультного центра багатопрофільної університетської клініки.

References

1. Feigin VL, Norrving B, Mensah GA. Global Burden of Stroke. *Circ Res*. 2017 Feb 3; 120(3): 439–48. PMID: 28154096. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.116.308413
2. Guzik A, Bushnell C. Stroke Epidemiology and Risk Factor Management. *Continuum (Minneap Minn).* 2017 Feb; 23(1, Cerebrovascular Disease): 15–39. PMID: 28157742. DOI: 10.1212/CON.0000000000000416
3. Thrift AG, Thayabaranathan T, Howard G, Howard VJ, Rothwell PM, Feigin VL, et al. Global stroke statistics. *Int J Stroke*. 2017 Jan; 12(1): 13–32. PMID: 27794138. DOI: 10.1177/1747493016676285
4. Lake EM, Bazzigaluppi P, Stefanovic B. Functional magnetic resonance imaging in chronic ischaemic stroke. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 2016 Oct 5; 371(1705). PMID: 27574307. PMCID: PMC5003855. DOI: 10.1098/rstb.2015.0353
5. Briggs R, O'Neill D. Chronic stroke disease. *Br J Hosp Med (Lond).* 2016 May; 77(5): C66–9. PMID: 27166117. DOI: 10.12968/hmed.2016.77.5.C66
6. Coleman ER, Moudgal R, Lang K, Hyacinth HI, Awosika OO, Kissela BM, et al. Early Rehabilitation After Stroke: a Narrative Review. *Curr Atheroscler Rep*. 2017 Nov 7; 19(12): 59. PMID: 29116473. PMCID: PMC5802378. DOI: 10.1007/s11883–017–0686–6
7. Bernhardt J, Godecke E, Johnson L, Langhorne P. Early rehabilitation after stroke. *Curr Opin Neurol*. 2017 Feb; 30(1): 48–54. PMID: 27845945. doi: 10.1097/WCO.0000000000000404
8. Daunoraviciene K, Adomaviciene A, Svirskis D, Griškevičius J, Juocevicius A. Necessity of early–stage verticalization in patients with brain and spinal cord injuries: Preliminary study. *Technol Health Care*. 2018; 26(S2): 613–23. PMID: 29843284. doi: 10.3233/THC–182508
9. Rawal G, Yadav S, Kumar R. Post–intensive Care Syndrome: an Overview. *J Transl Int Med*. 2017 Jun 30; 5(2): 90–2. PMID: 28721340. PMCID: PMC5506407. doi: 10.1515/jtim–2016–0016
10. Kumble S, Zink EK, Burch M, Deluzio S, Stevens RD, Bahouth MN. Physiological Effects of Early Incremental Mobilization of a Patient with Acute Intracerebral and Intraventricular Hemorrhage Requiring Dual External Ventricular Drainage. *Neurocrit Care*. 2017 Aug; 27(1): 115–9. PMID: 28243999. Doi: 10.1007/s12028–017–0376–9
11. Treger I, Shafir O, Keren O, Ring H. Cerebral blood flow velocity during postural changes on tilt table in stroke patients. *Eura Medicophys.* 2005 Dec; 41(4): 293–6.
12. Cheshire WP Jr, Goldstein DS. Autonomic uprising: the tilt table test in autonomic medicine. *Clin Auton Res.* 2019 Apr; 29(2): 215–30. PMID: 30838497. doi: 10.1007/s10286–019–00598–9
13. Saengsuwan J, Berger L, Schuster–Amft C, Nef T, Hunt KJ. Test–retest reliability and four–week changes in cardiopulmonary fitness in stroke patients: evaluation using a robotics–assisted tilt table. *BMC Neurol*. 2016 Sep 6; 16(1): 163. PMID: 27600918. PMCID: PMC5012058. Doi: 10.1186/s12883–016–0686–0
14. Baltz MJ, Lietz HL, Sausser IT, Kalpakjian C, Brown D. Tolerance of a standing tilt table protocol by patients an inpatient stroke unit setting: a pilot study. *J Neurol Phys Ther*. 2013 Mar; 37(1): 9–13. PMID: 23399923. PMCID: PMC3767008. doi: 10.1097/NPT.0b013e318282a1f0
15. Polyakova AV. *Yzmenenyya systemnoy gemodynamyky y mozgovogo krovotoka pry vertykalyzatsyy na povorotnom stole (tilt–table) u patsyentov s polusharnymy yshemycheskymy ynsultamy v ostrom peryode* [Changes in systemic hemodynamics and cerebral blood flow during verticalization on a rotary table (tilt–table) in patients with hemispheric ischemic strokes in the acute period]. SPb; 2014. 24 p. [Russian]
16. Kadykov AS, Manvelov LS. *Testy y shkaly v nevrologyy: rukovodstvo dlya vrachey* [Tests and scales in neurology: a guide for doctors]. M: MEDpress–ynform; 2015. 224 p. [Russian]
17. Zaporozhan VM, Aryayev ML. *Bioetyka* [Bioetics]. K: Zdorov'ya; 2005. 288 p. [Russian]
18. Kravchenko AG, Biryukov V.S. Medychna statystyka [Medicinal statistics]. O: Astroprynt; 2008. 227 p. [Uktainian]

УДК 616.831–009.11–031.4

РАННЯЯ ИНКРЕМЕНТАЛЬНАЯ ИММОБИЛИЗАЦИЯ В ПРАКТИКЕ НЕЙРОРЕАБИЛИТАЦИИ ПРИ ИШЕМИЧЕСКОМ ИНСУЛЬТЕ

Муратова Т. М., Храмцов Д. Н., Стоянов А. Н., Андрющенко Е. А., Котов С. А.

Резюме. Целью исследования явилась оценка опыта ранней инкрементальной мобилизации практике нейрореабилитации при ишемическом инсульте.

Исследование проведено в течение 2016–2019 гг в stroke unit'е Центра реконструктивной и восстановительной медицины (Университетской клиники) Одесского национального медицинского университета. В исследовании приняли участие 228 пациентов с ишемическим инсультом, которым выполняли различные виды инкрементальной мобилизации начиная со 2–го дня после наступления инсульта.

Для пассивной вертикализации использовали поворотный стол Enraf Nonius (Нидерланды) в стандартной комплектации, для активно–пассивной аппаратной вертикализации – стендер Easy Stand (Германия). Для активно–пассивной мануальной вертикализации также использовались Пейсер (заднеоупорные ходунки) Rifton, стандартные ходунки (Zimmer frame) и ролаторы.

Эффективность лечения оценивали по изменениям NIHSS, BI (Bartell index), RMI (Rivermead Mobility Index), субшкал мобильности STREAM (Mobility Subscale of the Stroke Rehabilitation Assessment of Movement) на момент поступления и выписки, дополнительно оценивали динамику показателей по шкалам RMI, STREAM и CGI–I через три месяца.

Средний балл по NIHSS на момент поступления составил 12,1±0,7 баллов. Признаки умеренного когнитивного дефицита встречались у 69 (30,3%) больных, средняя оценка по шкале MMSE составила 23,8±1,1 баллов.

При оценке выходных параметров по шкалам BI, RMI и STREAM на момент начала лечения было определено существенное снижение реабилитационного потенциала. Так у большинства пациентов индекс Бартел не превышал 65 баллов (в среднем 54,3±1,2 баллов), а RMI и STREAM составляли соответственно 2,8±0,2 баллов и 66,7±2,7 баллов. Средний срок пребывания в стационаре составлял 12,8±1,2 дней. Наиболее часто фокус ишемии локализовался в бассейне средней мозговой артерии (68,0%), реже регистрировались поражения в бассейнах задней мозговой артерии и вертебробазилярная бассейне (21,1%), и передней мозговой артерии (20,9%). У 62 (27,2%) пациентов отмечались лакунарные инфаркты.

Все 228 (100,0%) пациентов проходили этап пассивной вертикализации, в том числе 65 (28,5%) – аппаратный на поворотном столе. У 58 (25,4%) пациентов применялась активно–пассивная аппаратная вертикализация на стендеры, у 177 (77,6%) – мануальная активно–пассивная вертикализация. У 146 (64,0%) пациентов была применена активная вертикализация.

Показано, что инкрементальная мобилизация оказалась относительно безопасной процедурой, при которой риски хорошо управляются, и которая обеспечивает улучшение функциональных результатов реабилитации. Наибольший риск возникновения осложнений присущ методу пассивной аппаратной вертикализации. По шкалам RMI и STREAM показатели у больных, перенесших ОНМК, были постоянными и демонстрировали тенденцию к росту функциональных резервов – соответственно 9,1±0,2 баллов и 87±3 баллов. ВИ увеличился до 81±5 баллов. CGI–I через три месяца составляла в среднем 2,9±0,2 баллов, независимо от применяемого метода инкрементальной мобилизации. Для профилактики осложнений и побочных эффектов вертикализации целесообразно тщательно оценивать клинический статус пациентов при поступлении и проводить клинический мониторинг гемодинамических показателей.

Ключевые слова: нейрореабилитация, острое нарушение мозгового кровообращения, инкрементальная мобилизация, клинический мониторинг.

UDC 616.831–009.11–031.4

Early Incremental Mobilization in the Practice of Neurorehabilitation of Ischemic Stroke

Muratova T., Khramtsov D., Stoyanov O., Andryushchenko E., Kotov S.

Abstract. *The purpose of the study* was to evaluate the experience of early incremental mobilization of the practice of neurorehabilitation in ischemic stroke.

Material and methods. The study was conducted during 2016–2019 in the stroke unit of the Center for Reconstructive and Rehabilitation Medicine (University Clinic) of Odessa National Medical University. The study involved 228 patients with ischemic stroke who underwent various types of incremental mobilization starting from the 2nd day after the stroke.

For passive verticalisation, the standard Enraf Nonius (Netherlands) turntable was used, and for the active–passive hardware verticalisation Easy Stand (Germany) was used. Active–passive manual verticalisation also utilized Rifton pacers, standard Zimmer frame walkers and rollers.

Treatment efficacy was evaluated on changes in the NIHSS, BI (Bartell index), RMI (Rivermead Mobility Index), the Mobility Subscale of the Stroke Rehabilitation Assessment of Movement at the time of admission and discharge, and further evaluated the dynamics of indicators on RMI, STREAM and CGI–I during three months.

Results and discussion. The average NIHSS score at the time of admission was 12.1±0.7 points. Signs of moderate cognitive deficits were found in 69 (30.3%) patients, the average MMSE score was 23.8±1.1 points.

When assessing baseline parameters on the BI, RMI, and STREAM scales, a significant reduction in rehabilitation potential was identified at the time of treatment initiation. Thus, in most patients the Bartel index did not exceed 65 points (mean 54.3±1.2 points), and RMI and STREAM were 2.8 ±0.2 points and 66.7±2.7 points, respectively. The average length of stay in the hospital was 12.8±1.2 days. The most common ischemia focus was localized in the middle cerebral artery (68.0%), lesions in the posterior cerebral artery and vertebro–basilar pool (21.1%), and anterior cerebral artery (20.9%) were less frequently reported. In 62 (27.2%) patients, lacunar infarctions were observed.

All 228 (100.0%) patients underwent passive verticalisation, including 65 (28.5%) rotary table hardware. In 58 (25.4%) patients, active–passive hardware verticalization was used on the stand, and 177 (77.6%) had manual active–passive verticalization. Active verticalisation was used in 146 (64.0%) patients.

Incremental mobilization is a relatively safe procedure where the risks are well managed. It also improves the functional outcomes of rehabilitation. The greatest risk of complications is inherent in the passive hardware verticalization method.

Conclusion. According to the RMI and STREAM scales, the patients with stroke were stable and showed a tendency to increase functional reserves by 9.1±0.2 points and 87±3 points, respectively. BI increased to 81±5 points. CGI–I averaged to 2.9±0.2 points three months later, regardless of the used incremental mobilization method. To prevent complications and side effects of verticalization, it is advisable to carefully evaluate the clinical status of patients on admission and to conduct clinical monitoring of hemodynamic parameters.

Keywords: neurorehabilitation, acute cerebral circulation disorders, incremental mobilization, clinical monitoring.

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 03.08.2019 р.
Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs05.01.156
УДК 616-072.7:612.014.422

Невойт Г. В.

БІОІМПЕДАНСНА ОЦІНКА СКЛАДУ ТІЛА ЯК ДОЦІЛЬНИЙ СУЧАСНИЙ БІОФІЗИЧНИЙ ІНСТРУМЕНТАЛЬНИЙ МЕТОД ОБ'ЄКТИВНОГО ОБСТЕЖЕННЯ ПАЦІЄНТІВ ТЕРАПЕВТИЧНОГО ПРОФІЛЮ І ФУНКЦІОНАЛЬНО ЗДОРОВИХ ОСІБ

Навчально-науковий інститут післядипломної освіти Української медичної стоматологічної академії, Полтава, Україна

umsainua@ukr.net

У статті розглядається питання удосконалення терапевтичного огляду шляхом застосування інструментальної біоімпедансометрії і наведені результати власних досліджень у цьому напрямку.

Мета дослідження – визначити клінічний діагностичний потенціал та доцільність застосування як рутинної процедури об'єктивного обстеження пацієнтів методики біоімпедансної оцінки складу тіла.

У межах персоніфікованої стратегії визначення дотримання засад здорового способу життя, об'єктивного встановлення необхідного напрямку та об'єму коригуючої роботи із пацієнтом 31 хворий на ішемічну хворобу серця з коморбідною патологією був обстежений на моніторі складу тіла BF 500 (модель HBF-500-E, Omron Healthcare, Японія). Група контролю – 59 функціонально здорових осіб.

У групі хворих розлади жирового обміну виявлені у 100%, індексом маси тіла ≥25 – у 52%, вісцеральне передожиріння – у 52%, вісцеральне ожиріння – у 55% осіб; недостатня м'язова маса – у 100%, нормальний склад тіла – 0 осіб. Відмічалась корелятивна залежність між індексом маси тіла та відсоткового вмісту жиру ($r=0,369$; $p<0,05$) та зворотна корелятивна залежність між індексом маси тіла і рівнем становлення здорового способу життя ($r=-0,512$; $p<0,05$). В групі контролю: розлади жирового обміну виявлено у 33%, індексом маси тіла ≥25 виявлено у 3%, передожиріння – у 17%, ожиріння – у 8,5% осіб, з них у 6,8% – вісцеральна форма; у 93% – недостатня м'язова маса; нормальний склад тіла – у 5% осіб.

Обґрунтовано доцільність використання інструментальної біоімпедансометрії як точного метода діагностики передожиріння, вісцерального ожиріння, вмісту м'язів при об'єктивному обстеженні пацієнтів терапевтичного профілю і функціонально здорових осіб. Вперше зроблено акцент на клінічному значенні оцінки відсоткового вмісту м'язів, як новому предикторі неінфекційних захворювань, зокрема серцево-судинних.

Ключові слова: біоімпедансометрія, неінфекційні захворювання, об'єктивне обстеження.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дослідження є фрагментом науково-дослідної роботи «Розробка алгоритмів і технології запровадження здорового способу життя у хворих на неінфекційні захворювання на підставі вивчення психоемоційного статусу», № держ. реєстрації 0116U007798.

Вступ. Питання оптимізації діагностики, лікування і профілактики неінфекційних захворювань (НІЗ) актуальні, оскільки показники стану здоров'я українців виявляються вже критичними [1]. Важливими завданнями також являються підвищення рівня надання терапевтичних послуг, у тому числі шляхом інструментально-технічного удосконалення роботи лікаря з залученням наукоємних технологій, та подальше вивчення ролі електромагнітних феноменів в діагностиці НІЗ [2]. Теперішня ера інформаційних технологій, впровадження їх у тому числі у галузь практичної охорони здоров'я створили технічні можливості запровадження об'єктивних інструментальних методик фізикального обстеження хворих при первинному огляді пацієнта і в динаміці лікування. Задля дослідження в організмі реального вмісту жирової і м'язової тканин, діагностики ожиріння/передожиріння, об'єктивізації метаболічного/енергетичного статусу первинний огляд пацієнта може бути доповнений біоімпедансною оцінкою складу тіла. Інструментальна біоімпедансометрія – обчислення відсоткового вмісту тканин за різницею електричного опору при проходженні слабкого електричного струму через тіло пацієнта [3]. Не дивлячись на наявність в Україні відповідного медичного обладнання, методика не отримала розповсюдження в медичних закладах і не включена у перелік обов'язкового дослідження.

Саме тому **мета дослідження** – задля підвищення ефективності діагностики, лікування та

профілактики НІЗ шляхом запровадження удосконалених методів ведення пацієнтів із залученням сучасних наукоємних технологій, визначити клінічний діагностичний потенціал та доцільність застосування як процедури об'єктивного обстеження пацієнтів методики біоімпедансної оцінки складу тіла.

Матеріал та методи дослідження. У відкритому нерандомізованому контрольованому ретроспективному клінічному дослідженні на базі терапевтичного відділення комунального підприємства друга міська клінічна лікарня (36003, м. Полтава, вул. Монастирська 7-а) за персоніфікованою стратегією визначення дотримання засад здорового способу життя (ЗСЖ) і об'єктивного встановлення необхідного напрямку та об'єму коригуючої роботи із пацієнтом (корекція недостатньої обізнаності пацієнта стосовно засад ЗСЖ і/або практичного їх невиконання) [4, 5] було обстежено 31 хворих, з них - 23 чоловіки, (середній вік 66±2,2 роки) з основним захворюванням ішемічна хвороба серця: стенокардія напруги II ФК (27, 87%), III ФК (4, 13%) кардіосклероз атеросклеротичний (31, 100%) і післяінфарктний (4, 13%) з порушенням ритму різного типу (14, 45%) із гіпертонічною хворобою II стадія (24, 77%) III стадія (7, 23%) 2 ступінь (18, 58%) в поєднанні із наявною коморбідною патологією цукровий діабет 2 типу (8, 26%), ожиріння (11, 35%), дисциркуляторна енцефалопатія (7, 23%), остеохондроз (31, 100%), хронічний холецистит (31, 100%), хронічний панкреатит (31, 100%), виразкова хвороба шлунка і дванадцятипалої кишки (3, 10%), хронічні коліти (2, 7%), хронічна хвороба нирок (3, 10%), остеоартроз (4, 13%). Дослідження було схвалено етичною комісією Української медичної стоматологічної академії і виконано із дотриманням принципів Хельсінкської декларації. Стратегія включала етапи «А-Б-С». «А» (основний) - тестування за опитувальником «Сформованість компонентів здорового способу життя» [6], питання якого відповідають внутрішній узгодженості, мають задовільну надійність: значення коефіцієнту α – Кронбаха у блоках: 0,71; 0,76; 0,71 (необхідний рівень 0,7 і вище) відповідно; рівень становлення ЗСЖ розраховується: N% = X*100/54, де X – це загальне набране число балів. «Б» – виявлення об'єктивних доказів результатів ведення ЗСЖ: обстеження на моніторі складу тіла BF 500 (модель HBF-500-E, Omron Healthcare, Японія) із інструментальним визначенням показників: маси тіла, індекс маси тіла (ІМТ), відсоткового вмісту жиру (ВВЖ) (5,0-60,0% з кроком 0,1%), рівню внутрішнього жиру (на 30-ти рівнях з кроком 1 рівень), відсоткового співвідношення скелетної м'язової тканини (5,0-50,0% з кроком 0,1%), обміну речовин у повному спокої (385-5000 ккал). Параметри приладу: частота току – 50кГц, сила току - менше 500μA, що не відчуваються на фізичному рівні людиною. Обґрунтування вибору приладу базувалось на точності вимірювання ним показників: 1) двухконтурність (використання електродів ніг і рук) дозволяє вимірювати все тіло і зменшувати фактор помилки внаслідок перерозподілу рідини протягом доби (утворення набряків); 2) алгоритм роботи приладу створений на базі наукової інформації аналізу багатократно виконаних вимірів методом подвійної енергетичної рентгенівської абсорбціометрії (англ. Dual Energy X-ray Absorptiometry) – науковим «золотим стандартом» точної оцінки складу тіла; 3) мультизалежність формули розрахунку маси і відсоткового вмісту жиру (електричний опір, зріст, вагу, стать); 4) оцінка внутрішнього жиру основана на аналізі відображення магнітного резонансу (англ. Magnetic Resonance Imaging), завдяки чому можливо утворювати неінвазивні зображення тіла і оцінити відкладення внутрішнього жиру в організмі; 5) відсотковий вміст м'язів оснований на аналізі відображення магнітного резонансу (англ. Magnetic Resonance Imaging), завдяки чому неінвазивно вимірюється скелетна мускулатура; 5) обмін речовин при повному спокої розраховується відповідно до даних експіраційного аналізу складу вдихаємого повітря за рахунок аналізу рівнів вживаємого кисню [3, 7]; 6) рекомендований як прилад вибору для використання в умовах клінічної роботи з пацієнтами за результатами порівняльних досліджень з іншими приладами з аналогічними принципами роботи [3, 8]. Вимірювання здійснювались натще-серце або через дві години після прийняття їжі і рідини з дотриманням вимог виробника щодо правильної пози при вимірюванні та регламенту електромагнітної сумісності згідно стандарту IEC60601-1-2:2001 [7]. Після використання електроди оброблялись (протирання) 70% розчином етанолу.

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.

Обробка і аналіз отриманих даних, визначення індивідуальної тактики корекції мотивації. Результати порівнювали до історичної групи контролю: 59 функціонально здорових осіб – лікарів-інтернів (середній вік 24,2±0,2 роки), аналогічно обстежених [5] у 2016-2018 навчальних роках.

Результати дослідження та їх обговорення. За результатами етапу «А» у 6 (19%) хворих відмічений середній (об'єктно-активний) рівень становлення ЗСЖ (результати тестування в межах 28-45 (52-74%)балів), якому відповідає достатній рівень інформованості стосовно ЗСЖ, але бездіяльне ставлення до свого здоров'я. У 25 (81%) – низький (об'єктно-пасивний) рівень (результати тестування 0-27 (0-50%) балів), якому відповідає бездіяльне ставлення суб'єкта до свого здоров'я на фоні недостатньої інформованості стосовно засад ЗСЖ. Фактично встановлено, що жоден хворий не дотримувався засад ЗСЖ і лише 19% були знайомі з принципами ЗСЖ. У 18 (30%) функціонально здорових осіб визначено високий (суб'єктний) рівень (результати тестування 45-54 (76-100%) балів), якому притаманна достатня інформованість, що збігається із реалізацією здоров'язберігаючої діяльності відносно себе; у 41 (70%) – середній рівень. Тобто лікарі-інтерни добре ознайомлені із засадами ЗСЖ, але дотримуються їх лише 30%, інші потребують корекції мотиваційної складової.

За результатами «Б» етапу розлади жирового обміну і вмісту м'язів виявлені у 31 (100%) хворих та у 19 (33%) групи контролю. У хворих на ішемічну хворобу серця: підвищений ІМТ (≥25) виявлено у 16 (52%), натомість за ВВЖ встановлено вісцеральне передожиріння - у 16 (52%), вісцеральне ожиріння – у 17 (55%) осіб; 31 (100%) хворих мали недостатню м'язову масу і жодний не мав нормального складу тіла. Відмічалась корелятивна залежність між ІМТ та ВВЖ ($r=0,369$; $p<0,05$) та зворотна корелятивна залежність між ІМТ і рівнем становлення ЗСЖ ($r=-0,512$; $p<0,05$). Встановлене об'єктивно підтверджує результати тестування і наявність метаболічних розладів у всіх пацієнтів із ішемічною хворобою серця. При цьому біоімпедансометрія дала можливість верифікувати у всіх хворих підвищення рівню саме внутрішнього жиру, який володіє ендокринною активністю і відіграє патогенетичну роль у розвитку серцево-судинних захворювань (ССЗ) [3]. В групі контролю: підвищений ІМТ (≥25) виявлено у 2 (3%), передожиріння – у 10 (17%), ожиріння – у 5 (8,5%) осіб, з них у 4 (6,8%) – вісцеральна форма; у 55 (93%) – недостатня м'язова маса; нормальний склад тіла – у 3 (5%) осіб. Гендерних відмінностей не встановлено – як чоловіки та і жінки групи контролю були однаково детренованими: 10 (91,7%) та 45 (97,5%) відповідно. Заслуговує на увагу факт верифікації передожиріння і вісцерального ожиріння, дефіциту м'язової маси у групі молодих, функціонально здорових осіб, що підтверджує доцільність використання методики задля виявлення предикторів ССЗ. На наш погляд, показник відсоткового вмісту м'язів має значну клінічну значимість. Знання стосовно ролі м'язо-суглобової системи змінились за часу клініцистів XIX-XX століття, коли вони сприймались головним чином як складова опорно-рухового апарату і «периферичні серця», які сприяють судинному тонусу і процесу кровообігу. З позиції нових системно-медичних уявлень, ми можемо розглядати м'язи як «енергетичну станцію» організменного рівня - основне місце перетворення хімічної енергії в механічну та інші види енергії (теплову/ інфрачервоне випромінювання, акустичну). Всі п'ять стадій біохімічного циклу м'язового скорочення пов'язані з обміном аденозинтрифосфату – універсального енергетичного субстрату організму. М'язи мають запас глікогену і ліпідів для потреб енергетичного перетворення. За сучасними уявленнями можна вважати, що на організменному рівні відбувається передача/циркуляція енергії у фотонному вигляді по м'язовим ланцюгам/ сінкінізіям і первинній судинній системі (англ. primo vascular system) сполучної тканини, фасцій. У 2012 році був відкритий новий спосіб утворення енергії в організмі людини – п'єзобіосинтез, що доповнило знання перетворення механічної енергії в електричну. Суть феномену – синтез органічних сполук під впливом п'єзоелектрики, що виникає у рідкокристалічних структурах клітин, головним чином біологічних мембранах, при їх механічній деформації. П'єзобіосинтез із нової наукової позиції пояснює необхідність підтримання адекватного рівня фізичної активності людини з метою збереження довголіття і здоров'я та енергонормалізуючий ефект фізичного тренування [9, 10]. Зазначене, ще раз доводить значення м'язів як частини енергетичної системи організму людини, доцільність їх кількісної оцінки та можливості використання з цією метою інструментальної біоімпедансометрії.

Інстументальна біоімпедансометрія тривала від 3-5 хвилин. Методика була легкою у виконанні і зручною для застосування в умовах кабінету лікаря.

Висновки

1. Біоімпедансометрія – чутливий об'єктивний метод діагностування розладів ліпідного обміну на організменому рівні.
2. На відміну від традиційних антропометричних методів біоімпедансометрія дає можливості об'єктивно діагностувати предиктори НІЗ/ССЗ: вісцеральне ожиріння, передожиріння, дефіцит м'язів.
3. Даний метод легкий, потребує мало часу на виконання. Він заслуговує на клінічне визнання і обов'язкове застосування при об'єктивному обстеженні пацієнтів терапевтичного профілю з метою оцінки як валеологічного статусу, так і об'єктивізації стану ведення ЗСЖ пацієнтами в динаміці лікування.

4. Оцінка вмісту м'язів може розглядатись як новий додатковий предиктор виникнення НІЗ і ССЗ.

Перспективи подальших досліджень. Доцільним являється подальше вивчення питання ролі м'язової системи у патогенезі НІЗ, зокрема у процесах обміну енергії в організмі в нормі і при патології. Планується подальша комплексна оцінка біоімпедансометрії монітором складу тіла BF 500 (модель HBF-500-E, Omron Healthcare, Японія) з розрахуванням узагальненої оцінки за критеріями: вартість, точність вимірювання, клінічна значимість параметрів, легкість і простота використання.

References

1. Kruglyy stil Verkhovnoyi Rady na temu «Peremogty smert: klyuchovi chynnyky, shcho vplyvayut na tryvalist zhyttya ukrayintsiv» vid 10 chervnya 2019 roku. 2019. [digital resource]. [Ukrainian] Available from: https://rada.gov.ua/print/172805.html
2. Potyazhenko MM, Nevoyt AV. Neynfektsyonnye zabolevanyya: poysk alternatyvnykh reshenyy problemy s byofyzycheskykh pozytsyy. *Praktykuyuchiy likar*. 2019; 1: 57-62. [Russiian]
3. Nevoyt GV. Kliniko-patogenetychne znachennya otsinky regionalnykh depo zhyrovoyi tkanyny u khvorykh na ishemichnu khvorobu sertsya. *Ukrayinskyy medychnyy almanakh*. 2009; 2: 171-4. [Ukrainian]
4. Bondar OG, Korpan AS, Potyazhenko MM, Nevoyt GV. Kafedralna navchalno-diagnostychna strategiya «Likar u borotbi z neinfektsiynymy zakhvoryuvannyamy: pochny iz sebe». *Obgruntuvannya i metodologiya*. 2016; 4(56): 265-9. [Ukrainian]
5. Bondar OG, Potyazhenko MM, Nevoyt GV. Zdorovyy likar – shlyakh do peremogy nad khronichnymy neinfektsiynymy zakhvoryuvannyamy. *Visnyk VDNZU «Ukrayinska medychna stomatologichna akademiya».* 2018; 2(62): 231-4. [Ukrainian]
6. Nosov AG. Dyagnostyka urovnya stanovlenyya zdorovogo obraza zhyzny u obuchayushchykhsya. *Fundamentalnye yssledovanyya*. 2014; 12: 2644-8. [Russian]
7. BF500 Body Composition Monitor Instruction Manual. *Omron Healthcare*. 2009. 281-322.
8. Ballesteros-Pomar M, Calleja-Fernández A, Diez-Rodríguez R, Vidal-Casariego A, Blanco-Suárez M, et al. Comparison of different body composition mesurements in severely obese patients in the clinical setting. *Nutr Hosp. 2012; 27 (5): 1626-30.* PMID: 23478715. DOI: 10.3305/nh.2012.27.5.5989
9. Samoylov VO. *Medytsynskaya byofyzyka*. Uchebnyk dlya vuzov. 3-e yzd. SPb: SpetsLyt; 2013. 591 p. [Russian]
10. Potyazhenko MM, Nevoyt AV. Energetycheskaya systema cheloveka v svete sovremennykh fyzyko-byologycheskykh znanyy, kontseptsyy, gypotez. Ukrayinskyy medychnyy chasopys. 2019; 4(132). [Ukrainian] [digital resource]. Available from: https://www.umj.com.ua/article/161372/energeticheskaya-sistema-cheloveka-v-svete-sovremennyh-fiziko-biologicheskih-znanij-kontseptsij-gipotez

УДК 616-072.7:612.014.422

БИОИМПЕДАНСНАЯ ОЦЕНКА СОСТАВА ТЕЛА КАК ЦЕЛЕСООБРАЗНЫЙ СОВРЕМЕННЫЙ БИОФИЗИЧЕСКИЙ ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫЙ МЕТОД ОБЪЕКТИВНОГО ОБСЛЕДОВАНИЯ ПАЦИЕНТОВ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОГО ПРОФИЛЯ И ФУНКЦИОНАЛЬНО ЗДОРОВЫХ ЛИЦ

Невойт А. В.

Резюме. В статье рассматривается вопрос усовершенствования терапевтического осмотра путем применения инструментальной биоимпедансометрии, и приведены результаты собственных исследований в этом направлении.

Цель исследования – определить клинический диагностический потенциал и целесообразность применения в качестве рутинной процедуры объективного обследования пациентов методики биоимпедансной оценки состава тела.

В рамках персонифицированной стратегии определения соблюдения принципов здорового образа жизни, объективного установления необходимого направления и объема корректирующей работы с пациентом был обследован 31 больной ишемической болезнью сердца с коморбидной патологией на мониторе состава тела BF 500 (модель HBF-500-E, Omron Healthcare, Япония). Группа контроля – 59 функционально здоровых лиц.

В группе больных расстройства жирового обмена обнаружены у 100%, индекс массы тела ≥25 – у 52%, висцеральное предожирение – у 52%, висцеральное ожирение – у 55%; недостаточная мышечная масса – у 100% пациентов, нормальный состав тела – 0 человек. Отмечалась коррелятивная зависимость между индексом массы тела и процентным содержанием жира ($r=0,369$; $p<0,05$), и обратная коррелятивная зависимость между индексом массы тела и уровнем здорового образа жизни ($r=-0,512$; $p<0,05$).

В группе контроля: нарушения жирового обмена обнаружены у 33%, индекс массы тела ≥25 обнаружен у 3%, предожирение – у 17%, ожирение – у 8,5% человек, из них у 6,8% – висцеральная форма; у 93% – недостаточная мышечная масса; нормальный состав тела – у 5% человек.

Обоснована целесообразность использования инструментальной биоимпедансометрии как точного метода диагностики предожирения, висцерального ожирения, состояния мышц при объективном обследовании пациентов терапевтического профиля. Впервые сделан акцент на клиническом значении оценки процентного содержания мышц, как на новом предикторе неинфекционных заболеваний, в частности сердечно-сосудистых.

Ключевые слова: биоимпедансометрия, неинфекционные заболевания, объективное обследование.

UDC 616-072.7:612.014.422

Bioimpendance Assessment of Body Composition as an Appropriate Modern Biophysical Instrumental Method for an Objective Examination of Therapeutic Profile Patients and Functionally Healthy Individuals

Nevoit G. V.

Abstract. The issue of improving the therapeutic examination by applying instrumental bioimpendanceometry is considered in the article. The author gives the results of his own research in this direction as well.

The purpose of the study was to determine the clinical diagnostic potential and the appropriateness of applying the bioimpendance assessment of body composition as a standard procedure for an objective examination of patients.

Material and methods. 31 patients with coronary heart disease with comorbid pathology were examined on a BF 500 body composition monitor (model HBF-500-E, Omron Healthcare, Japan). This was done by implementing a personalized strategy for determining compliance with the principles of a healthy lifestyle, objectively establishing the necessary direction and amount of corrective work with the patient. 59 functionally healthy people comprised the control group.

Results and discussion. Fat metabolism disorders were detected in 100%, body mass index ≥25 were in 52%, visceral overfatty was in 52%, visceral obesity was in 55%; insufficient muscle mass was found in 100% of individuals; normal body composition was absent in the group of patients. A correlation was observed between body mass index and the content of internal fat ($r=0.369$; $p<0.05$) and an inverse correlation was observed between body mass index and the level of a healthy lifestyle formation ($r=-0.512$; $p<0.05$). In the control group, 33% had fat metabolism, body mass index ≥25 was found in 3%, over-fattening was in 17%, obesity was in 8.5% of people, visceral form was in 6.8% of them; insufficient muscle mass was 93%; normal body composition was in 5% of people.

Conclusion. Bioimpandensometry is a sensitive, objective method of diagnosing lipid metabolism disorders at the body level. Bioimpandensometry diagnoses objectively visceral obesity, overweight, muscle deficiency unlike traditional anthropometric methods. Bioimpandansometry is easy to perform, it requires little time to perform. It deserves clinical recognition and mandatory application in the objective examination of patients with a therapeutic profile in order to assess both the valeological status and the objectification of the healthy lifestyle of patients in the dynamics of treatment. Assessment of muscle content may be seen as a new additional predictor of non-infectious diseases and cardio vascular diseases.

Keywords: bioimpendanceometry, non-infectious diseases, objective examination.

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 23.07.2019 р.
Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs05.01.161
УДК 616.12–008.331.1+616.379–008.64+616.441–008.64]–085

Немцова В. Д.

ВПЛИВ ЛЕВОТИРОКСИНУ НА СТАН ЕНДОТЕЛІАЛЬНОЇ ДИСФУНКЦІЇ У ПАЦІЄНТІВ З ПОЄДНАНИМ ПЕРЕБІГОМ АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ, ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ 2 ТИПУ ТА СУБКЛІНІЧНОГО ГІПОТИРЕОЗУ

Харківський національний медичний університет, Україна

valeriyan@ukr.net

Мета – оцінити вплив додаткового призначення левотироксина на стан ендотелія судин та маркери хронічного системного запалення у пацієнтів з поєднаним перебігом артеріальної гіпертензії, цукрового діабету 2 типа та субклінічного гіпотиреозу.

Включено 32 пацієнта (середній вік 59,3±3,5 років) з артеріальною гіпертензією II стадії в поєднанні з цукровим діабетом 2 типу та субклінічним гіпотиреозом. Критерій включення – рівень тиреотропного гормону більш 6,0 мкМОд/мл при скринінговому дослідженні. Левотироксин був призначений в індивідуально підібраних дозах від 12,5 до 50 мкг/добу з поступовим титруванням дози до досягнення еутиреозу. Термін спостереження – 1 рік. Визначення рівня васкулоендотеліального фактору росту (VEGF–A), С–реактивного протеїну, фактору некрозу пухлин–α (ФНП–α) в плазмі крові проводили імуноферментним методом, кількість десквамуючих циркулюючих ендотеліальних клітин в крові – за методом Hladovec J. в модифікації Rajec J. і співавт. методом фазово–контрастної мікроскопії. Статистичну обробку даних проводили за допомогою комп'ютерної програми SPSS 21.0.

У пацієнтів з артеріальною гіпертензією, цукровим діабетом 2 типу та субклінічним гіпотиреозом на фоні зниженої функції щитоподібної залози були виявлені ознаки хронічного системного запалення та дисфункції ендотелія. Кореляційний аналіз виявив наявність позитивного зв'язку між рівнями VEGF–A та тиреотропного гормону (r=0,421, p=0,001). Лікування левотироксином супроводжувалося поліпшенням функціонального стану щитоподібної залози, достовірним зниженням рівня VEGF–A (до лікування 585,67±35,08 пг/мл, після лікування – 462,58±32,18 пг/мл, p <0,001 відповідно), але не було відзначено істотного зниження рівня десквамуючих циркулюючих ендотеліальних клітин (до лікування – 10,28±0,61 (кл. / 100 мкл), після лікування – 10,16±0,59 (кл. /100 мкл), p=0,083 відповідно), достовірним зниженням рівня С–реактивного протеїну (p <0,001) та ФНП–α (p<0,001). Кореляційний аналіз після лікування виявив наявність позитивного зв'язку між рівнями вільного Т3 та VEGF–A (r=0,481, p=0,015), і негативного зв'язку між кількістю десквамуючих циркулюючих ендотеліальних клітин та рівнем вільного Т4 (r= –0,457, p=0,022).

Застосування левотироксину в комплексному лікуванні хворих з поєднаним перебігом артеріальної гіпертензії, цукрового діабету 2 типа та субклінічним гіпотиреозом супроводжується поліпшенням функціонального стану ендотелія, що в сукупності зі зниженням рівнів маркерів хронічного системного запалення може розцінюватися як позитивний вплив на кардіо–васкулярний ризик, що покращує прогноз у цієї когорти хворих.

Ключові слова: артеріальна гіпертензія, цукровий діабет 2 типа, субклінічний гіпотиреоз, ендотеліальна дисфункція, левотироксин.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дана робота є фрагментом науково–дослідницької роботи кафедри клінічної фармакології та внутрішньої медицини Харківського національного медичного університету «Оптимізація діагностики та лікування коморбідної патології (гіпертонічної хвороби та цукрового діабету 2 типу) на підставі оцінки кардіогемодинаміки, метаболізму і фармакогенетичного аналізу», № держ. реєстрації 0118U000923.

Вступ. На даний час активно обговорюється концепція кардіометаболічного ризику, яка базується на уявленні про взаємодію між метаболічними та кардіоваскулярними факторами, що модулюють величину глобального ризику фатальних серцево–судинних катастроф, в тому числі і у пацієнтів з коморбідною патологією [1, 2]. Крім традиційних кардіо–васкулярних факторів, хронічне системне запалення вважається одним з ключових компонентів, які причетні до розвитку і прогресування атеросклерозу, та обумовлюють підвищений ризик серцево–судинних подій [3]. Великі проспективні

епідеміологічні та клінічні дослідження показали, що значення базового рівня С–реактивного протеїну (СРП) безпосередньо пов'язане з ризиком розвитку серцево–судинних захворювань та їх ускладнень[3]. Відомо, що поряд з артеріальною гіпертензією (АГ), цукровий діабет, гіперхолестеринемія та ряд інших чинників можуть привести до розвитку і прогресування дисфункції ендотелія (ДЕ), та, як наслідок, запуску цілого каскаду явищ і виникаючих на їх основі серцево–судинних ускладнень, причому ризик розвитку ДЕ підвищується залежно від збільшення загального числа факторів ризику у пацієнта та їх комбінації. Безсумнівно, механізми розвитку ДЕ при коморбідній патології, зокрема АГ в поєднанні з цукровим діабетом 2 типу (ЦД2Т) і гіпотиреозом, в тому числі субклінічним (СГТ), складні і вивчені недостатньо. Відомо, що одним з визнаних біомаркерів дисфункції ендотелія є васкулоендотеліальний фактор росту (Vascular endothelial growth factor–A – VEGF–A), який активується при формуванні атеросклерозу, гіпертонічної хвороби, ЦД2Т [4,5]. В останнє десятиріччя серйозна увага також приділяється дослідженню молекулярно–клітинних механізмів розвитку ЕД. Пошкодження ендотелія судин супроводжується десквамацією ендотеліальних клітин з попаданням їх у кровоток. Тому визначення кількості десквамуючих циркулюючих ендотеліальних клітин (ДЦЕК) в крові багатьма дослідниками визнається як прямий клітинний маркер дисфункції ендотелія, та вважається одним з найбільш простих, досить інформативних і доступних методів [5–6].

У більш ранніх роботах нами було показано, що наявність навіть субклінічного зниження функції щитоподібної залози (ЩЗ) призводить до збільшення ендотеліальної дисфункції на тлі поєднаного перебігу АГ, ЦД2Т та СГТ, що супроводжувалось підвищенням рівня VEGF–A [7]. Також було виявлено, что навіть незначне збільшення рівня ТТГ (до 6–7 мкМОд/мл), призводить до значно більш суттєвої ЕД, ніж при коморбідних станах з нормальною функцією ЩЗ, що проявлялось в достовірному збільшенні VEGF–A [7].

Доцільність застосування левотироксина з метою зниження розвитку серцево–судинних ускладнень на тлі СГТ у пацієнтів різних вікових груп та різної коморбідної патології досі залишається предметом науково–практичних дискусій [8, 9]. Крім того, дослідження впливу замісної терапії левотироксином на функціональний стан ендотелія судин у пацієнтів із СГТ дали суперечливі результати [10]. До наступного часу актуальним залишається питання – чи призводить включення левотироксина в комплексне лікування пацієнтів з коморбідною патологією, що включає АГ, ЦД2Т і СГТ, до поліпшення функціонального стану ендотелія і, як наслідок, до зниження ризику кардіо–васкулярних ускладнень.

Таким чином, **метою** даного **дослідження** була оцінка впливу додаткового застосування терапії левотироксином на стан ендотелія судин та маркери хронічного системного запалення у пацієнтів з поєднаним перебігом артеріальної гіпертензії, цукрового діабету 2 типа та субклінічного гіпотиреоза.

Матеріал та методи дослідження. У дослідження було включено 32 пацієнта (11 чоловіків та 21 жінка) у віці від 44 до 75 років (середній вік 59,3±3,5 років) з ГХ II стадії в поєднанні з ЦД2Т та СГТ. Обов'язковим критерієм був СГТ який розвинувся внаслідок аутоімунного тиреоїдиту (АІТ). Критерієм включення була наявність рівня ТТГ більш 6,0 мкМОд/мл при скрінінговому дослідженні функціонального стану ЩЖ. Контрольну групу склали 30 осіб репрезентативних за статтю та віком пацієнтам з досліджувальної групи та які не мають захворювань з боку серцево–судинної системи і ендокринопатій. У дослідження не включали пацієнтів із симптоматичною АГ, неконтрольованою АГ, цукровим діабетом 1 типу та іншими ендокринними порушеннями, клінічними ознаками ішемічної хвороби серця або важкими супутніми хронічними захворюваннями. Критеріями виключення пацієнтів з дослідження також були прийом препаратів йоду, глюкокортикоїдів, аміодарону, препаратів літія, препаратів, що містять естрогени, вагітність, раніше встановлений діагноз маніфестного гіпотиреозу, СГТ, при якому пацієнти отримують замісну гормональну терапію або після хірургічного лікування ЩЗ.

Для відбору пацієнтів були використані діагностичні критерії АГ, схвалені Європейськими рекомендаціями з діагностики та лікування АГ (2013) [11]. Діагноз ЦД2Т і СГТ верифікували відповідно до рекомендацій Європейської тіреоїдологічної асоціації (2013), Американської діабетичної асоціації (American Diabetes Association) та Європейською асоціації з вивчення ЦД (European Association for the Study of Diabetes) (2015) [12, 13]. Всі пацієнти на тлі дієтичних рекомендацій отримували базисну терапію згідно з міжнародними і національними рекомендаціями щодо ведення хворих відповідної патології [11, 12, 13].

З метою верифікації діагнозу СГТ і АІТ визначалась концентрація тиреотропного гормона (ТТГ), вільного тироксина (в.Т4), вільного трийодтиронина (в.Т3) та антитіла до тіреопероксідази (АТ–ТПО) в сироватці крові за допомогою імуноферментного аналіза з використанням діагностичних наборів реактивів ТОВ НПЛ «Гранум» (Україна). Ультразвукове дослідження (УЗД) ЩЗ за стандартною

методикою виконувалось на апараті «LOGIQ 5». Після визначення рівня ТТГ, пацієнтам додатково був призначений левотироксин в індивідуально підібраних дозах від 12,5 до 50 мкг/добу з поступовим титруванням дози (крок титрування 21 день) до досягнення еутиреозу. Термін спостереження 1 рік.

Стан судинного ендотелія вивчали шляхом визначення рівня VEGF–A в плазмі крові імуноферментним методом (ІФА) за допомогою набору реактивів фірми IBL InternationalGmbh (Німеччина) на напівавтоматичному імуноферментному мікропланшетному аналізаторі «ImmunoChem–2100», HighTechnology, Inc. (США). Ступінь пошкодження ендотелія вивчали шляхом визначення кількості ДЦЕК в крові за методом Hladovec J. (1978) в модифікації Rajec J. і співавт. (2007) з використанням методики фазово–контрастної мікроскопії. Концентрацію С–реактивного протеїна (СРП) («Бест Діагностік», Україна), фактора некроза пухлин–α ФНП–α (АО «Вектор–Бест», Росія) натщесерце в сироватці крові досліджували методом ІФА на напівавтоматичному імуноферментному мікропланшетному аналізаторі «ImmunoChem–2100» (HighTechnology, Inc., США).

Статистичну обробку даних проводили за допомогою комп'ютерної програми SPSS 21.0. При проведенні статистичного аналізу використовувалися кількісні і якісні змінні. Якісні дані були представлені у вигляді процентних часток; кількісні – у вигляді середньої та стандартної похибки (M±m). Для оцінки відмінностей між групами при розподілі, близькому до нормального, використовували критерій Стьюдента. Відмінності вважали статистично значущими при p<0,05.

Робота виконана з дотриманням основних положень Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення науково–медичних досліджень за участю людини (1964–2000) і наказу МОЗ України від 23.09.2009 року №690. Дослідження було схвалено комісією з біоетики при Харківському національному медичному університеті відповідно до принципів, викладених в Гельсінській декларації. Письмова інформована згода була отримана у кожного учасника дослідження і вжиті всі заходи для забезпечення анонімності пацієнтів.

Результати дослідження. Проведення порівняльного аналізу виявило наявність ознак хронічного системного запалення, дисфункції ендотелія на фоні зниженої функції щитоподібної залози у пацієнтів з коморбідною патологією в порівнянні з групою контролю (т**аблиця**).

Це проявлялося достовірним збільшенням рівня ТТГ (p<0,001), антитіл до ТПО (група контроля – 16,28±7,91МО/мл, група пацієнтів – 121,49±13,40 МО/мл, p<0,001 відповідно), СРП (p<0,001), ФНП–α (p<0,001). Наявність дисфункції ендотелія проявлялася в достовірному підвищенні рівня VEGF–A (група контроля – 127,88± 48,34 пг/мл, група пацієнтів – 585,67±35,08пг/мл, p<0,001 відповідно) та підвищенні кількості ЦДЕК (група контроля – 4,5±0,14 (кл./100 мкл), група пацієнтів – 10,28±0,61(кл./100 мкл), p<0,01 відповідно) (**рис. 1**). Проведення кореляційного аналіза виявило наявність позитивного кореляційного зв'язку між рівнями VEGF–A та рівнем ТТГ (r= 0,421, p=0,001).

Таблиця – Показники тиреоїдного обміну, хронічного системного запалення та стану ендотелія судин (M±m)

Показник	Група контролю (n=30)	Пацієнти з АГ, ЦД2Т та СГТ (n=32)	
		до лікування левотироксином (n=32)	через 12 місяців спостереження (n=32)
ТТГ, мкМОд/мл	**2,10±1,11**	7,43±0,27*	3,58±0,08 p<0,001
в.Т4, пмоль/л	**12,20±1,26**	13,78±0,48	14,02±0,45 p=0,002
в.Т3, пг/мл	**4,22±0,95**	5,79±0,48	5,85±0,48 p=0,006
СРП (мг/л)	**3,87±0,63**	7,89±0,54*	7,18±0,48 p<0,001
ФНП–α, (пг/мл)	6,84±0,90	13,46±0,81*	11,22±0,74 p<0,001

Примітки: ТТГ–тиреотропний гормон, в.Т4 – вільний тироксин, в.Т3–вільний трийодтиронин, СРП – С–реактивний протеїн, ФНП–α – фактор некрозу пухлин–α; * p<0,05 при порівнянні пацієнтів до лікування з групою контролю, p – значення вірогідності при порівнянні пацієнтів з АГ, ЦД2Т та СГТ до та після 1 року лікування.

Проведення лікування левотироксином супроводжувалося досягненням пацієнтами з АГ, ЦД2Т і СГТ еутиреозу (ТТГ–3,58±0,08 мкМОд/мл, p<0,001), достовірним зниженням антитіл до ТПО (p=0,015), хоча досягнення референсних значень за цим показником спостерігалося у 47% хворих.

Поліпшення функціонального стану щитоподібної залози на тлі лікування левотироксином супроводжувалося зменшенням дисфункції ендотелія, що проявлялося достовірним зниженням рівня VEGF– A (до лікування 585,67±35,08 пг/ мл, після лікування – 462,58±32,18 пг / мл, p <0,001 відповідно) (**рис. 1**). Однак не було відзначено істотного зниження рівня ЦДЕК (до лікування – 10,28±0,61 (кл. / 100 мкл), після лікування – 10,16±0,59 (кл. / 100 мкл), p = 0,083 відповідно).

Поліпшення функціонального стану ендотелія відбувалося на тлі незначного, але достовірного зниження маркерів хронічного системного запалення СРП (p<0,001) і ФНП–α (p<0,001). Проведення

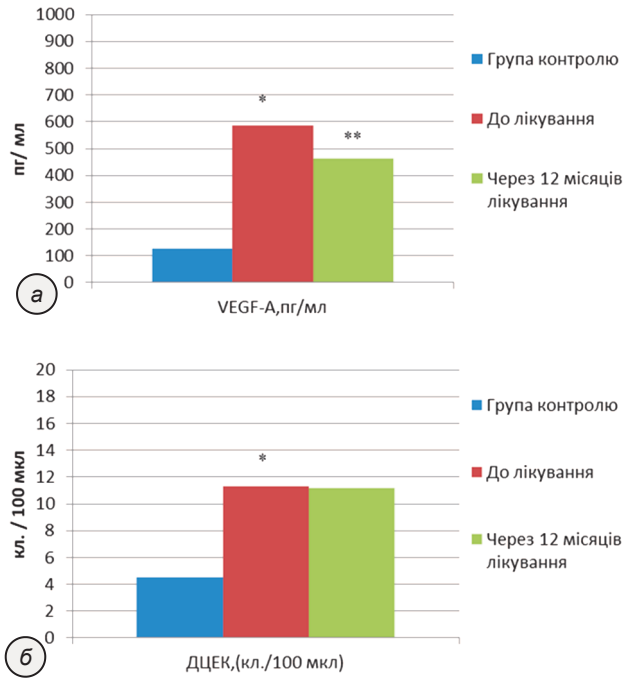


Рис. 1. Динаміка рівнів VEGF–A (а) та кількості ДЦЕК (б) на тлі додаткового призначення левотироксину у пацієнтів з АГ, ЦД2Т та СГТ.

Примітки: * – p<0,05 при порівнянні з групою контролю, ** – p<0,05 при порівнянні групи пацієнтів до лікування та через 12 місяців лікування.

кореляційного аналізу досліджуваних показників після лікування виявило наявність позитивного зв'язку між рівнями вільного Т3 та VEGF–A (r = 0,481, p = 0,015), і негативного зв'язку між кількістю ДЦЕК та рівнем вільного Т4 (r = – 0,457, p = 0,022).

Обговорення отриманих результатів. Проведені до цього часу дослідження по вивченню впливу терапії левотироксином на функціональний стан судин при субклінічному гіпотиреозі носять суперечливий характер [10]. Дискутабельним залишається питання щодо зниження кардіоваскулярного ризику (КВР) при терапії СГТ левотироксином. Поліпшення ендотеліальної функції, що виявляється в достовірному зниженні рівнів VEGF–A, на тлі досягнення еутиреоїдного стану у обстеженої групи пацієнтів в нашій роботі збігається з результатами Gong N і співавт.[14], які виявили зниження дисфункції ендотелія на тлі лікування левотироксином в експерименті на щурах з субклінічним гіпотиреозом та даними Nasmi Niknam и соавт [10], які при застосуванні методу «кровотік–опосередкована ділятація» (FMD – Flow Mediated Dilatation) для вимірювання ендотеліальної дисфункції продемонстрували поліпшення цього показника у пацієнтів з СГТ на тлі лікування левотироксином. Відсутність достовірних змін кількості ДЦЕК на тлі замісної терапії можливо може бути пояснене існуючим уявленням, що ендотеліальна дисфункція при субклінічному гіпотиреозі не супроводжується вираженим морфологічним ушкодженням ендотелія [15], а наявність підвищеної кількості ДЦЕК ще до лікування переважно обумовлена наявністю артеріальної гіпертензії та цукрового діабету. Позитивний вплив замісної терапії левотироксином на маркери хронічного системного запалення у пацієнтів з ішемічною хворобою серця і субклінічним гіпотиреозом на тлі лікування левотироксином був продемонстрований в роботі Долбіна І. В. та співавт. [16]. В нашій роботі також відзначається високо вірогідне зниження плазмових рівнів СРП та ФНП–α наприкінці періоду спостереження.

Висновки. Застосування левотироксина в комплексному лікуванні хворих з поєднаним перебігом артеріальної гіпертензії, цукрового діабету 2 типа та субклінічним гіпотиреозом супроводжується поліпшенням функціонального стану ендотелія, що в сукупності зі зниженням рівнів маркерів хронічного системного запалення, може розцінюватися як позитивний вплив на кардіо–васкулярний ризик, що покращує прогноз у цієї когорти хворих.

Перспективи подальших досліджень. В подальшому планується дослідження впливу левотироксину на маркери серцево–судинного ризику у пацієнтів з субклінічним гіпотиреозом на тлі серцево–судинних та ендокринних коморбідних станів, в тому числі в різних вікових групах, може привести к більш чіткому розумінню показань для замісної терапії у даної категорії хворих та привести к покращенню як перебігу захворювань, так і прогнозу.

References

1. Kolesnikova O, Potapenko A. Effect of the cardiometabolic risk factors on vascular aging in patients with non–alcoholic fatty liver disease concomitant with subclinical hypothyroidism. *Georgian medical news*. 2017; 9(270): 69–75.
2. Colpani V, Baena CP, Jaspers L, van Dijk GM, Farajzadegan Z, Dhana K et al. Lifestyle factors, cardiovascular disease and all–cause mortality in middle–aged and elderly women: a systematic review and meta–analysis. *Eur J Epidemiol.* 2018 Sep; 33(9): 831–45. PMID: 29524110. doi: 10.1007/s10654-018-0374-z
3. Roytman AP. *Laboratornye markery serdechno–sosudystykh zabolevanyy. znachenye v otsenke effektyvnosty terapyy* [Laboratory markers of cardiovascular disease. importance in evaluating the effectiveness of therapy]. Abstr. Dr. Sci. (Med.). M; 2012. 276 p. [Russian]
4. Smyrnova EN, Shulkyna SG, Smyrnova EN, Shulkyna SG, Shchekotov VV, Antypova AA. Vaskuloendotelyalnyy faktor rosta kak marker endotelyalnoy dysfunktsyy y rannego povrezhdenyya pochek u bolnykh metabolycheskym

syndromom. Sovremennye problemy nauky y obrazovanyya [Vasculoendothelial growth factor as a marker of endothelial dysfunction and early kidney damage in patients with metabolic syndrome]. [Internet]. 2015; 5. Available from: https://www.science–education.ru/ru/article/view?id=21800 [Russian]

5. Zakharova NB, Durnov DA, Mykhaylov VYu, Ponukalyn AN, Nykytyna VV, Zankyna OV, y dr. Dyagnostycheskoe znachenye yssledovanyya faktora rosta endotelyya sosudov v syvorotke krovy [The diagnostic value of the study of vascular endothelial growth factor in blood serum]. *Fundamentalnye yssledovanyya.* 2011; 11(1): 215–20. [Russian]
6. Feoktystova BC, Vavylova TB, Syrotkyna OV, Boldueva SA, Gaykovaya LB, Leonova YA, y dr. Novyy podkhod k otsenke dysfunktsyy endotelyya: opredelenye kolychestva tsyrkulyruyushchykh endotelyalnykh kletok metodom protochnoy tsytometryy [A new approach to assessing endothelial dysfunction: determining the number of circulating endothelial cells by flow cytometry]. *Klynycheskaya laboratornaya dyagnostyka.* 2015; 4: 23–39. [Russian]
7. Nemtsova V, Bilovol O, Shalimova A.Vascular endothelial growth factor as a marker of endothelial dysfunction in pol – and comorbidity: focus on hypertension, type 2 diabetes mellitus and subclinical hypothyroidism. *Arterial Hypertension* 2019; 23(2): 98–104. doi: 10.20517/2574-1209.2018.48
8. Bielecka–Dabrowa A, Godoy B, Suzuki T, Banach M, von Haehling S. Subclinical hypothyroidism and the development of heart failure: an overview of risk and effects on cardiac function**.** *Clin Res Cardiol.* 2019 Mar; 108(3): 225–33. PMID: 30091084. doi: 10.1007/s00392-018-1340-1
9. Floriani C, Gencer B, Collet TH, Rodondi N. Subclinical thyroid dysfunction and cardiovascular diseases: 2016 update**.** *Eur Heart J.* 2018 Feb 14; 39(7): 503–7. PMID: 28329380. doi: 10.1093/eurheartj/ehx050
10. Niknam N, Khalili N, Khosravi E, Nourbakhsh M. Endothelial dysfunction in patients with subclinical hypothyroidism and the effects of treatment with levothyroxine**.** *Adv Biomed Res*. 2016; 5: 38. PMID: 27099851. PMCID: PMC4815523. doi: 10.4103/2277-9175.178783
11. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redón J, Zanchetti A, Böhm M, et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J of Hypertension*. 2013; 31(7): 1281–357. PMID: 23817082. doi: 10.1097/01.hjh.0000431740.32696.cc
12. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M, et al. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2015: A Patient–Centered Approach: Update to a Position Statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care*. 015 Jan; 38(1): 140–9. PMID: 25538310. doi: 10.2337/dc14-2441
13. Pearce SH, Brabant G, Duntas LH, Monzani F, Peeters RP, Razvi S, et al. 2013 ETA Guideline: Management of Subclinical Hypothyroidism. *European Thyroid Journal.*2013; 2: 215–28. PMID: 24783053. PMCID: PMC3923601. doi: 10.1159/000356507
14. Gong N, Gao C, Chen X, Wang Y, Tian L. Adipokine expression and endothelial function in subclinical hypothyroidism rats. *Endocr Connect*. 2018 Feb; 7(2): 295–304. PMID: 29440225. PMCID: PMC5811986. doi: 10.1530/EC-18-0007
15. Samytyn VV. *Kompleksnaya otsenka funktsyy endotelyya pry subklynycheskom gypotyreoze* [Comprehensive assessment of endothelial function in subclinical hypothyroidism]. Abstr. PhDr. (Med.). Samara; 2010. 155 p. [Russian]
16. Dolbyn YV, Ekymovskykh AYu. Vlyyanye zamestytelnoy terapyy levotyroksynom na markery systemnogo vospalenyya u bolnykh s pervychnym subklynycheskym gypotyreozom y yshemycheskoy boleznyu serdtsa. *Vestnyk sovremennoy klynycheskoy medytsyny*. 2017; 10(2): 18–24. [Russian]

УДК 616.12–008.331.1+616.379–008.64+616.441–008.64]–085

ВЛИЯНИЕ ЛЕВОТИРОКСИНА НА СОСТОЯНИЕ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ У ПАЦИЕНТОВ С СОЧЕТАННЫМ ТЕЧЕНИЕМ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ, САХАРНОГО ДИАБЕТА 2 ТИПА И СУБКЛИНИЧЕСКИМ ГИПОТИРЕОЗОМ

Немцова В. Д.

Резюме. *Цель* – оценить влияние дополнительного назначения левотироксина на состояние эндотелия сосудов и маркеры хронического системного воспаления у пациентов с сочетанным течением артериальной гипертензии, сахарного диабета 2 типа и субклиническим гипотиреозом.

Включено 32 пациента (средний возраст 59,3±3,5 лет) с артериальной гипертензией II стадии в сочетании с сахарным диабетом 2 типа и субклиническим гипотиреозом. Критерий включения – уровень ТТГ более 6,0 мкМОд/мл при скрининговом исследовании. Левотироксин был назначен в индивидуально подобранных дозах от 12,5 до 50 мкг/сут с постепенным титрованием дозы до достижения эутиреоза. Период наблюдения – 1 год. Определение уровня васкулоэндотелиального фактора роста (VEGF–A), С–реактивного белка, фактора некроза опухоли–α (ФНО–α) в плазме крови проводили имунноферментным методом, количество десквамированных циркулирующих эндотелиальных клеток в крови – по методу Hladovec J. в модификации Rajec J. и соавт. методом фазово–контрастной микроскопии. Статистическую обработку данных проводили с помощью компьютерной программы SPSS 21.0.

У пациентов с артериальной гипертензией, сахарным диабетом 2 типа и субклиническим гипотиреозом на фоне пониженной функции щитовидной железы были обнаружены признаки хронического системного

воспаления и дисфункции эндотелия. Корреляционный анализ выявил наличие положительной связи между уровнями VEGF–A и ТТГ (r=0,421, p=0,001). Лечение левотироксином сопровождалось улучшением функционального состояния щитовидной железы, достоверным снижением уровня VEGF–A (до лечения 585,67±35,08 пг/мл, после лечения – 462,58 ±32,18 пг/мл, p<0,001 соответственно), но не было отмечено существенного снижения уровня десквамированных циркулирующих эндотелиальных клеток (до лечения – 10,28±0,61 (кл./100 мкл), после лечения – 10,16±0,59 (кл./100 мкл), p=0,083 соответственно), достоверным снижением уровня С–реактивного белка (p<0,001) и ФНО–α (p<0,001). Корреляционный анализ после лечения выявил наличие положительной связи между уровнями свободного Т3 и VEGF–A (r=0,481, p=0,015), и отрицательной связи между количеством десквамированных циркулирующих эндотелиальных клеток и уровнем свободного Т4 (r= –0,457, p=0,022). Применение левотироксина в комплексном лечении больных с сочетанным течением артериальной гипертензии, сахарного диабета 2 типа и субклинического гипотиреоза сопровождается улучшением функционального состояния эндотелия, что в совокупности со снижением уровней маркеров хронического системного воспаления, может расцениваться как положительное влияние на кардио–васкулярной риск, что улучшает прогноз у этой когорты больных.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, сахарный диабет 2 типа, субклинический гипотиреоз, эндотелиальная дисфункция, левотироксин.

UDC 616.12–008.331.1+616.379–008.64+616.441–008.64]–085

The Effect of Levothyroxine on the State of Endothelial Dysfunction in Patients with a Combined Course of Arterial Hypertension, Type 2 Diabetes Mellitus and Subclinical Hypothyroidism

Nemtsova V. D.

Abstract. *The purpose of the study* was to evaluate the effect of levothyroxine supplementation on vascular endothelium status and markers of chronic systemic inflammation in patients with combined course of arterial hypertension, type 2 diabetes mellitus, and subclinical hypothyroidism.

Material and methods. The study included 32 patients (mean age 59.3±3.5 years) with arterial hypertension stage II in combination with type 2 diabetes mellitus and subclinical hypothyroidism. The inclusion criterion was the presence of a TSH level of more than 6.0 mIU / L in the screening period. The control group consisted of 30 representatives by age and gender, without cardiovascular disease and endocrinopathies. Levothyroxine was administered in individually selected doses of 12.5 to 50 mg/day with gradual dose titration (21 day titration step) until euthyroidism was reached. The period of observation was 1 year, 28 (87.5 %) patients completed the study. Plasma levels of vasculoendothelial growth factor (VEGF–A), C–reactive protein, tumor necrosis factor–α (TNF–α) were checked by ELISA. The number of desquamating circulating endothelial cells in the blood was determined by the method of Hladovec J. in the modification of Rajec J. et al. using phase contrast microscopy. Statistical processing of data was performed with the computer program SPSS 21.0.

Results and discussion. A comparative analysis revealed signs of chronic systemic inflammation, endothelial dysfunction on the background of decreased thyroid function in patients with arterial hypertension, type 2 diabetes mellitus and subclinical hypothyroidism compared with the control group. Correlation analysis revealed a positive correlation between VEGF–A and TSH levels (r=0.421, p=0.001). Improvement of the thyroid function on the background of treatment with levothyroxine was accompanied by a significant decrease in the level of VEGF–A (before treatment 585,67±35,08 pg / ml, after treatment – 462,58±32,18 pg / ml, p<0,001, respectively), not a significant decrease in the desquamating circulating endothelial cells count (before treatment it was 10.28±0.61 (cell./100 μl), after treatment it was 10.16±0.59 (cell./100 μl), p = 0.083, respectively), a slight but significant decrease of C–reactive protein (p<0.001) and TNF–α (p <0.001). Post–treatment correlation analysis revealed a positive relationship between free T3 and VEGF–A levels (r = 0.481, p = 0.015), and a negative relationship between desquamating circulating endothelial cells and free T4 levels (r = 0.457, p = 0.022).

Conclusion. The use of levothyroxine in the complex treatment of patients with combined course of arterial hypertension, type 2 diabetes mellitus and subclinical hypothyroidism was accompanied by an improvement in the functional state of the endothelium, which together with decreased markers of chronic systemic inflammation improved the prognosis for this cohort of patients.

Keywords: arterial hypertension, type 2 diabetes mellitus, subclinical hypothyroidism, endothelial dysfunction, levothyroxine.

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 03.08.2019 р.
Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs05.01.167
УДК 616.33–022.7:579.83/.84]–085.281

Немченко О. О.[1], Шикула Р. Г.[1], Панас М. І.[2], Тимчук І. В.[1], Панас М. А.[1]

ПРОТИМІКРОБНА ТЕРАПІЯ ЗА УМОВ *Helicobacter pylori* –ІНФЕКЦІЇ

[1]Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Україна

[2]КНП ЛОР "Львівський обласний клінічний діагностичний центр", Україна

olegnem67@gmail.com

Helicobacter pylori - інфекція є одним з основних факторів, що призводить до розвитку хронічних захворювань верхніх відділів шлунково–кишкового тракту.

В статті розглянуто проблеми протимікробної терапії у пацієнтів з хронічними захворюваннями шлунково–кишкового тракту. Всього до дослідження залучено 98 пацієнтів, інфікованих *H. pylori*. Інфікованість визначали уреазним тестом та методом імунохроматографії для виявлення антигенів збудника у фекаліях. Діагноз пацієнтам встановлено на основі збору анамнезу та застосування ендоскопічного і гістологічного методів.

Хворим призначали три варіанти схем лікування: I група - потрійна терапія з пантопразолом 20мг двічі на добу, кларитроміцином 1г на добу, амоксациліном 2г на добу, II група – квадротерапія (КВТ1) з пантопразолом 20мг двічі на добу, кларитроміцином 1г на добу, амоксациліном 2г на добу, метронідазолом 1500г один раз на добу, і додатково *Saccharomyces boulardii* 500мг двічі на добу. III група - квадротерапія (КВТ2) з пантопразолом 20мг двічі на добу, кларитроміцином г на добу, амоксациліном г на добу, Де–Нол 240мг двічі на добу, і пробіотиком із Saccharomyces boulardii (Ентерол) 500мг двічі на добу. Тривалість антибактерійної терапії становила 14 днів. Загальна тривалість лікування інгібіторами протонної помпи у дозі 20мг двічі на добу 4 тижні. Найбільш ефективною, щодо ерадикації *H. pylori* була схема КВТ2 - 97%, дещо слабшою КВТ1 - 93,7%. Найнижчу ефективність показала схема ПТ - 81,8%.

Всі три запропоновані схеми виявились ефективними за ендоскопічними та лабораторними показниками, проте найбільш ефективною виявилась схема КВТ2. Причину високої ефективності двох останніх схем ми пов'язуємо з наявністю у їхньому складі пробіотика та метронідазолу (КВТ1), та пробіотика з препаратом вісмуту (КВТ2).

Ключові слова: *Helicobacter pylori*, потрійна терапія, квадротерапія, ерадикація.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дана робота проведена у рамках НДР «Обґрунтування моніторингу діагностики, стратегія профілактики та стандартизація методів лікування кровотеч в шлунково–кишковому тракті», № державної реєстрації 0115U000042, шифр: ІН.21.00.001.15.

Вступ. *Helicobacter pylori* - інфекція в даний час є одним з основних факторів, що призводить до розвитку хронічних захворювань верхніх відділів шлунково–кишкового тракту (ШКТ) [1–3]. В різних країнах світу інфікованість гелікобактеріозом дорослого населення сягає 62–90%. На даний час з'ясовано ряд соціально–економічних чинників, які впливають на інфікування *H. pylori*. До них зокрема відносять низьке соціально–економічне становище, малий дохід сім'ї, низький рівень освіти, проживання у сільській місцевості, у перенаселених будинках, а також незадовільна якість питної води в регіоні проживання [1, 2].

Головним принципом лікування патології, асоційованої з *H. pylori* – інфекцією, є принцип ерадикації збудника. У відповідності до міжнародного Маастрихтського консенсусу (2015) регламентовано стандарти протимікробної терапії [3]. Однак в останні роки ефективність класичних схем першої лінії дещо знизилась. Це пов'язано з рядом проблем, передусім з формуванням резистентності збудника до метронідазолу та кларитроміцину [4–6]. З метою підвищення ефективності протимікробної терапії міжнародні товариства гастроентерологів рекомендують подовжити терміни лікування до 14 днів з включенням до схем препаратів вісмуту та пробіотиків [7].

Для хворих з хронічними гастродуоденальними захворюваннями питання ерадикації *H. pylori* залишається актуальними. В науковій періодиці є багато робіт з вивчення ефективності різних схем антигелікобактерної терапії, однак існують деякі протиріччя та невирішені проблеми [3–6, 8].

Мета дослідження – вивчення ефективності різних схем ерадикаці *Helicobacter pylori* у хворих з хронічнмим захворюваннями ШКТ.

Матеріал та методи дослідження. В дослідження було залучено 98 пацієнтів, що хворіли різними формами хронічних захворювань ШКТ та були інфіковані *H. pylori*. Хронічні захворювання ШКТ були діагностовано із застосуванням езофагогастродуоденоскопії (ЕГДС) із біопсією слизової оболонки шлунку та дванадцятипалої кишки з гістологічним дослідженням. Інфікованість *H. pylori* визначали уреазним тестом (біопсія з тіла та антральної частини шлунку), та методом імунохроматографії для виявлення антигенів збудника у фекаліях. Контроль ерадикації збудника здійснювали цим же методом через один місць після закінчення лікування.

Відповідно до мети досліджень, були відібрані пацієнти з наступними захворюваннями: хронічний неерозивний гастрит/гастродуоденіт; хронічний ерозивний гастрит/гастродуоденіт; виразкова хвороба шлунку; виразкова хвороба дванадцятипалої кишки.

Всі пацієнти були розділені на три групи в залежності від схем антибактеріальної терапії: в першій групі були хворі, що одержували потрійну терапію (ПТ) терміном 14 днів – пантопразол 20мг двічі на добу, кларитроміцин 1г на добу, амоксацилін 2г на добу. Друга група пацієнтів одержувала квадротерапію, підсилену пробіотиком (КВТ 1): пантопразол 20мг двічі на добу, кларитроміцин 1г на добу, амоксацилін 2г на добу, метронідазол 1500 г один раз на добу, і пробіотик із Saccharomyces boulardii (Ентерол) 500мг двічі на добу. В третій схемі метронідазол було замінено на вісмут субцитрат колоїдний (Де–Нол). Таким чином, третя група пацієнтів також одержувала квадротерапію, підсилену пробіотиком (КВТ2): пантопразол 20мг двічі на добу, кларитроміцин 1г на добу, амоксацилін 2г на добу, Де–Нол 240мг двічі на добу, і пробіотик із Saccharomyces boulardii (Ентерол) 500мг двічі на добу. Окрім зазначеної терапії, усі хворі одержували антациди (Альмагель або фосфалюгель) та спазмолітики. Тривалість антибактеріальної терапії за всіма схемами склала 14 днів. Інгібітори протонної помпи (Пантопразол), що входили до складу зазначених схем, у дозі 20мг двічі на добу, продовжували приймати протягом 2 тижнів після завершення антибактеріальної терапії. Загальна тривалість курсу лікування становила 4 тижні.

Всі три групи пацієнтів були в основному зрівноважені за соціально–демографічними, клінічними та іншими параметрами, і відрізнялись за схемами лікування.

Наступним завданням було підтвердження ендоскпічної та лабораторної ефективності лікування із застосуванням зазначених схем. Ендоскопічна ефективність визначалась за зникненням ендоскопічних та гістологічних ознак загострення захворювання за даними ЕГДС. Лабораторна ефективність протимікробних схем лікування підтверджувалась негативними результатами імунохроматографії щодо антигенів *H. pylori* у фекаліях через 1 місяць після завершення лікування.

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.

Результати досліджень були опрацьовані за допомогою пакету прикладних програм «Statistic 10», «Excel 2014». Абсолютні величини порівнювали з розрахунком середніх значень, похибки середніх значень, з використанням критерію Стьюдента. Для відносних величин застосовували критерій Фішера. Відмінності вважались статистично достовірними при значенні $p<0,05$.

Результати дослідження та їх обговорення. Порівняльні дані ендоскопічних та лабораторних показників наведено в **таблиці 1**.

У результаті проведених досліджень встановлено, що всі три апробовані схеми протимікробної терапії спричиняли ремісію за ендоскопічним показником. Найменший позитивний результат за цим показником мала 1 схема – потрійна терапія (ПТ) - 78,8%. Дещо вищий відсоток ремісії за цим показником давала друга схема – квадротерапія із застосуванням метронідазолу (КВТ1) - 90,6%.

Таблиця 1 – Результати лікування різними схемами протимікробної терапії

Показник	1 група(n=33) ПТ		2 група(n=32) КВТ1		3 група(n=33) КВТ2	
	До лікування n(%)	Після лікування n(%)	До лікування n(%)	Після лікування n(%)	До лікування n(%)	Після лікування n(%)
Ремісія за даними ЕГДС	–	26(78,8)	–	29(90,6)	–	31(94)●
Носійство *H. pylori*	33(100)	6(18,2) *	32(100)	2(6,3) *●	33(100)	1(3) *●
Вільні від носійства	–	27(81,8)	–	30(93,7)	–	32(97)

Примітки: * - достовірність відмінностей з початковим показником в кожній групі ($p<0,05$); ● – достовірність відмінностей між 2,3 і 1 групою ($p<0,05$).

Найбільшу ефективність за цим показником показала третя схема - квадротерапія із застосуванням Де–Нол (КВТ2) - 94%. Цей показник статистично достовірно більший, ніж при застосуванні першої схеми (ПТ).

Наступним етапом була оцінка носійства *H. pylori* за різних схем антигелікобактерної терапії [9]. Всі три запропоновані схеми спричинили виражений протимікробний ефект. Після проведеного курсу лікування зареєстровано статистично достовірне зниження кількості бактеріоносіїв у всіх трьох групах. Після застосування першої схеми (ПТ) відсоток носійства склав 18,2%, другої схеми (КВТ1) - 6,3%, третьої (КВТ2) - 3%. Таким чином, за лабораторним показником найбільш ефективними виявились друга та третя схеми лікування.

Слід зазначити, що згідно публікацій, які присвячені проблемам *H. pylori* – інфекції, задовільним важаться результат, коли досягнуто більше 75 % відсотків ерадикації, оптимальним 85–90%, а високим більше 90–95 % [1, 4]. Високі показники ерадикації *H. pylori* досягаються при застосуванні препаратів вісмуту субцитрату 93,3 % [10], а ефективність лікування із застосуванням кларитроміцину може бути дещо знижена через розвиток резистентності [11], що підтверджують і дані дослідження. Застосування пробіотиків Saccharomyces boulardii дозволяє пришвидшити ерадикацію *H. Pylori*, знизити частоту дисбіотичних ускладнень та рецидивів [12, 13, 14].

Проведені дані дослідження є актуальними в контексті вибору схем лікування пацієнтів з хронічними захворюваннями ШКТ.

Висновки. Результати даного дослідження дозволили порівняти ефективність різних схем протимікробної терапії у пацієнтів з хронічними захворюваннями ШКТ. Як показали дані дослідження, в першій групі пацієнтів, які отримували потрійну терапію (ПТ), відсоток ерадикації був відносно низьким – 81,8 %. Проте застосування двох наступних схем квадротерапії КВТ1 і КВТ2 дозволили досягнути вагомого результату. Відсоток звільнення від *H. pylori* понад 90%. Найбільш ефективною виявилась третя схема - КВТ2. Причину високої ефективності двох останніх схем ми пов'язуємо з наявністю у їхньому складі пробіотика та метронідазола (КВТ1), та пробіотика з препаратом вісмуту (КВТ2).

Перспективи подальших досліджень. Подальші дослідження спрямовані на оптимізацію тривалості та комбінації препаратів для ерадикації *H. pylori.*

References

1. Tkach SM, Levchenko AR, Chychula YuV, ta in. Globalna epidemiologiya infektsiyi Helicobacter pylori na suchasnomu etapi [The global epidemiology of Helicobacter pylori infection at the present stage]. *Suchasna gastroenterol*. 2015; 3(83): 92–6. [Ukrainian]
2. Korniychuk OP, Shykula RG, Nemchenko OO, ta in. Do pytanya Helicobacter pylori – asotsiyovanykh zakhvoryuvan travnogo traktu [The global epidemiology of Helicobacter pylori infection at the present stage]. *Biomedical and Biosocial Anthropology*. 2016; 26: 169–72. [Ukrainian]
3. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, Gisbert JP, Kuipers EJ, Axon AT, et al. Management of Helicobacter pylori infecion – the Maastricht V. Florence Consensus Report. *Gut.* 2017; 66(1): 6–30. PMID: 27707777. DOI: 10.1136/gutjnl-2016-312288
4. Fadyeyenko GD, Kolesnikova OV. Eradykatsiya Helicobacter pylori: yak dosyagty pidvyshchennya efektyvnosti terapiyi? [Helicobacter pylori eradication: how to improve the effectiveness of therapy?]. *Suchasna gastroenterol*. 2015; 2(82): 66–72. [Ukrainian]
5. Fadyeyenko GD, Prosolenko KO. Shlyakhy podolannya rezystentnosti Helicobacter pylori do antybiotykiv. Porivnyannya klasychnoyi potriynoyi ta poslidovnoyi terapiyi z vykorystannyam "De–Nolu" pry peptychnykh vyrazkakh [Ways to overcome Helicobacter pylori resistance to antibiotics. Comparison of classic triple and sequential therapy using De-Nol in peptic ulcers]. *Suchasna gastroenterol*. 2009; 35(49): 64–9. [Ukrainian]
6. Georgopolos SD, Papastergiou V, Karatapanis S. Helicobacter pylori eradication therapies in the era of in–creasing antibiotic resistance: A paradigm shift to improved efficacy. *Gastroenterol Res Pract*. 2012; 2012: 757926. PMID: 22778723. PMCID: PMC3388348. DOI: 10.1155/2012/757926
7. Chey WD, Leontiadis GI, Howden CW, Moss SF. ACG Clinical Guideline: Treatment of Helicobacter pylori Infection. *American Journal of Gastroenterology*. 2017; 112(2): 212–39. PMID: 28071659. DOI: 10.1038/ajg.2016.563
8. Kim YS, Kim SJ, Yoon JH, Suk KT, JB Kim, Kim DJ, et al. Randomised clinical trial: the efficacy of a 10–day sequential therapy for Helicobacter pylori in Korea. *Aliment Pharmacol Ther.* 2011; 9: 1098–105. PMID: 21923713. doi: 10.1111/j.1365-2036.2011.04843.x
9. Novytskyy AO. *Optymizatsiya mikrobiologichnogo vyyavlennya Helicobacter pylori* [Optimization of microbiological detection of Helicobacter pylori]. Abstr. PhDr. (Med.). Vinnytsya; 2015. 15 p. [Ukrainian]
10. Paliy GI, Zayika SV. Suchasni pidkhody do efektyvnoyi eradykatsiynoyi terapiyi: mistse preparativ vismutu [Current approaches to effective eradication therapy: the place of bismuth preparations]. *Suchasna gastroenterologiya*. 2014; 1 (75): 69–74. [Ukrainian]

11. Chumak YuV, Loban GA, Faustova MO, ta in. Mikrobiologichni aspekty formuvannya rezystentnosti *H. Pylori.* Do antymikrobnykh preparativ [Microbiological aspects of H. pylori resistance formation. To antimicrobials]. *Aktualni problemy suchasnoyi medytsyny*. 2019; 2(66): 251–7. DOI 10.31718/2077–1096.19.2.251 [Ukrainian]
12. *Nakaz MOZ Ukrayiny № 613 vid 03.09.2014.* Unifikovanyy klinichnyu protokol pervynnoyi, vtorynnyyi (spetsializovanoyi) medychnoyi dopomogy: Peptychna vyrazka shlunka ta dvanadtsyatypaloyi kyshky u doroslykh [Unified Clinical Protocol for Primary, Secondary (Specialized) Care: Peptic ulcer of the stomach and duodenum in adults]. 2014. [Ukrainian]
13. Ustinov OV. Algorytm diyi likarya pry nadanni medychnoyi dopomogy doroslym khvorym na peptychnu vyrazku shlunka ta dvanadtsyatypaloyi kyshky [The algorithm of the doctor's action in providing medical care to adult patients with peptic ulcer of the stomach and duodenum]. Ukrayinskyy medychnyy chasopys. Available from: https://www.umj.com.ua/article/87313 [Ukrainian]
14. Szajewska H, Horvath A, Piwowarczyk A. Meta–analysis: the effects of Saccharomyces boulardii supplementation on Helicobacter pylori eradication rates and side effects during treatment. *Aliment Pharmacol Ther*. 2010 Nov; 32(9): 1069–79. PMID: 21039671. doi: 10.1111/j.1365–2036.2010.04457.x

УДК 616.33–022.7:579.83/.84]–085.281

ПРОТИВОМИКРОБНАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ УСЛОВИЯХ *Helicobacter pylori* – ИНФЕКЦИИ

Немченко О. А., Шикула Р. Г., Панас М. И., Тимчук И. В., Панас М. А.

Резюме. *Helicobacter pylori* - инфекция является одним из основных факторов, приводящих к развитию хронических заболеваний верхних отделов желудочно–кишечного тракта. В статье рассмотрены проблемы противомикробной терапии у пациентов с хроническими заболеваниями желудочно–кишечного тракта.

В исследовании приняли участие 98 пациентов, инфицированных *H. pylori*. Инфицированность определяли уреазным тестом и методом иммунохроматографии для выявления антигенов возбудителя в фекалиях. Диагноз пациентам установлен на основании анамнеза, эндоскопического и гистологического исследования.

Больным назначали три варианта схем лечения: I группа - тройная терапия с пантопразолом 20мг дважды в сутки, кларитромицином 1г в сутки, амоксацилином 2г в сутки. II группа - квадротерапия (КВТ1) с пантопразолом 20мг дважды в сутки, кларитромицином 1г в сутки, амоксацилином 2г в сутки, метронидазолом 1500г один раз в сутки, и дополнительно Saccharomyces boulardii 500мг дважды в сутки. III группа - квадротерапия (КВТ2) с пантопразолом 20мг дважды в сутки, кларитромицином 1г в сутки, амоксацилином 2г в сутки, Де–Нол 240мг дважды в сутки, и пробиотиком с Saccharomyces boulardii (Энтерол) 500мг дважды в сутки. Продолжительность антибактериальной терапии составила 14 дней. Длительность лечения ингибиторами протонной помпы в дозе 20мг дважды в сутки, на протяжении 4х недель. Наиболее эффективной по эрадикаци *H. pylori* была схема КВТ2 - 97%, несколько слабее КВТ1 - 93,7%. Самую низкую эффективность показала схема ПТ - 81,8%.

Все три предложенные схемы оказались эффективными по эндоскопическим и лабораторным показателям, однако наиболее эффективной оказалась схема КВТ2. Причину высокой эффективности двух последних схем мы связываем с наличием в их составе пробиотика и метронидазола (КВТ1), и пробиотика с препаратом висмута (КВТ2).

Ключевые слова: *Helicobacter pylori*, тройная терапия, квадротерапия, эрадикация.

UDC 616.33–022.7:579.83/.84]–085.281

Antimicrobial Therapy in Conditions of *Helicobacter Pylori*–Infection

Nemchenko O. O., Shykula R. G., Panas M. I., Tymchuk I. V., Panas M. A.

Abstract. *Helicobacter pylori*–infection is one of the main factors that leads to the development of chronic diseases of the upper gastrointestinal tract. The article considers the problems of antimicrobial therapy in patients with chronic diseases of the gastrointestinal tract.

Material and methods. In total, 98 patients infected with *H. pylori* were involved in the study. Infection was determined by urease test and immunochromatography method for the detection of antigens of the pathogen in the faeces. Diagnosis of patients was established on the basis of medical history and the endoscopic and histological methods. When *H. pylori* infection is diagnosed and we do not know its sensitivity to antibiotics therefore, it is recommended to administer various antibiotics at high doses for two weeks.

Results and discussion. The patients were given three treatment regimens: group I had triple therapy with pantoprazole 20 mg twice a day, clarithromycin 1 g per day, amoxicilina 2 g / day; group II had quadruple therapy (QT1) with pantoprazole 20 mg twice a day, clarithromycin 1 g per day, amoxicilina 2 g / day, metronidazole

1500 g once a day and additionally with Saccharomyces boulardii 500 mg twice a day; and group III had quadruple therapy (QT2) with pantoprazole 20 mg twice a day, clarithromycin 1 g per day, amoxicilina 2 g per day, De Nole 240 mg twice a day and probiotic with Saccharomyces boulardii (Enterol) 500 mg twice a day. The duration of antibacterial therapy was 14 days. The total duration of treatment with proton pump inhibitors at a dose of 20 mg twice a day for 4 weeks. The laboratory efficacy of antimicrobial treatment regimens was confirmed by negative immunochromatography results for *H. pylori* antigens in the faeces 1 month after the end of treatment. Endoscopic efficacy was determined by the disappearance of endoscopic and histological signs of exacerbation of the disease.

Conclusion. The most effective eradicate *H. pylori* was the scheme QT2 – 97 %, slightly weaker than QT1 – 93.7 %. The lowest efficiency was found by the scheme triple therapy – 81.8 %. All three proposed scheme were effective on endoscopic and laboratory parameters, however, the most effective was the scheme QT2. We associate the reason of high efficiency of the last two schemes with the presence in their composition of probiotic and metronidazole (QT1) and probiotics with the drug bismuth (QT2).

Keywords: *Helicobacter pylori*, triple therapy, quadrotherapy, eradication.

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 29.07.2019 р.
Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs05.01.172
УДК 616.155.392

Пісоцька Л. А.[1], Гетман М. Г.[1], Сімонова Т. А.[1], Писаревська О. В.[1], Опрятная Т. О.[2]

ГОСТРИЙ МОНОЦИТАРНИЙ ЛЕЙКОЗ

[1]ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», Дніпро, Україна
[2]ДЛК на залізничному транспорті Придніпровської залізниці, Дніпро, Україна
lpesotskaya23@gmail.com

Моноцитарні лейкози підрозділяються на гострий моноцитарний, гострий мієломоноцитарний і хронічний мієломоноцитарний лейкоз. Гострі лейкози моноцитарного походження зустрічаються рідко і складні для діагностики. Вони складають близько 3-6% всіх гострих мієлоїдних лейкозів. Середній вік пацієнтів біля 50 років, але це захворювання може зустрічатися в різному віці. Гострий монобластний лейкоз зустрічався найчастіше у молодих людей, а моноцитарний – у дорослих. Гострий моноцитарний лейкоз відрізняється від усіх гострих мієлоїдних лейкемій, до яких належить згідно МКБ 10, розповсюдженням на тканини без відповідних значних гострих скарг хворих, що обумовлює не рідко пізнє звернення їх до лікаря. При цьому морфологічні змін в аналізі периферійної крові можуть бути ще не виражені, що також ускладнює діагностику для клініцистів. Тому, актуальними є літературні огляди про цей тип гострих мієлоїдних лейкемій для своєчасної його діагностики.

Мета – визначити клініко-лабораторні особливості і диференціально-діагностичні ознаки гострого моноцитарного лейкозу в порівнянні з гострими мієлобластними лейкеміями.

Матеріал та методи. Клінічні обстеження, морфологічні, цитохімічні, цитогенетичні, імунофенотипічні дослідження крові та кісткового мозку.

Результати дослідження. У клінічній картині перебігу гострий моноцитарний лейкоз відрізняється від інших типів гострих мієлоїдних лейкозів частим ураженням поза органів кровотворення: шкіри з висипками, гіперплазією ясень з кровотечею, що було і в нашому клінічному випадку.

Морфологічні ознаки клітин моноцитарного ряду частково диференційовані або зрілі, з негативною реакцією на мієлопероксідазу в них, на відміну від гострого мієлобластного лейкозу.

Наявність моноцитозу в периферійній крові з ознаками омолодження клітин, навіть при відсутності бластемі, потребує своєчасного цитологічного дослідження кісткового мозку для виключення гострого моноцитарного лейкозу.

Потрібне подальше накопичення світового досвіду спостереження клінічних випадків і сучасних методів діагностики гострого моноцитарного лейкозу для своєчасної його діагностики.

Ключові слова: гострі моноцитарні лейкемії, діагностика, перебіг.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дане дослідження є ініціативним.

Вступ. Моноцитарні лейкози підрозділяються на гострий моноцитарний (AMoL), гострий мієломоноцитарний (AMML) і хронічний мієломоноцитарний лейкоз [4, 21]. Гострі лейкози моноцитарного походження (AML-M5) зустрічаються рідко і складні для діагностики. Вони складають близько 3-6% всіх гострих мієлоїдних лейкозів. AMoL відрізняється від інших гострих мієлоїдних лейкозів не значною клінічною картиною і морфологічними змінами в периферійній крові деякий термін до типових клініко-лабораторних ознак. Тому, актуальними є літературні огляди випадків гострого моноцитарного лейкозу для своєчасної його діагностики.

Мета дослідження – визначити клініко-лабораторні особливості і диференціально-діагностичні ознаки гострого моноцитарного лейкозу в порівнянні з гострими мієлобластними лейкеміями.

Матеріал та методи дослідження. Клінічні обстеження, морфологічні, цитохімічні, цитогенетичні, імунофенотипічні дослідження крові та кісткового мозку.

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.

Результати дослідження та їх обговорення. Гострий мієлоїдний лейкоз – це клональне пухлин-

не захворювання кровотворної тканини, пов'язане з мутацією в клітці-попередниці гемопоезу, наслідком якої стає блок диференціювання і безконтрольна проліферація незрілих мієлоїдних клітин [3, 4].

Класифікація ВООЗ (2008) поділяє всі AML, ґрунтуючись на їх цитогенетичних і молекулярно-генетичних особливостях, і саме ці особливості формують клініко-патологічні групи. В останній версії ВООЗ (2016) до гострого мієломоноцитарного лейкозу (AML-M4) і AML-M5 додані мієлоїдна саркома (відома як гранулоцитарна саркома або хлорома), мієлоїдна проліферація, пов'язана з синдромом Дауна [9].

Середній вік пацієнтів біля 50 років, але це захворювання може зустрічатися в різному віці [1, 12, 14]. У молодших людей найчастіше зустрічався гострий монобластний лейкоз (AML-M5a), у дорослих – моноцитарний (AML-M5в) [2, 15, 18].

Скарги хворих і клінічні ознаки при гострому моноцитарному лейкозі подібні таким при гострому мієломоноцитарному лейкозі і є проявами недостатності кісткового мозку. Зокрема, характерні анемічний, геморагічний синдром у вигляді синців на шкірі і кровотеч із слизових оболонок, підвищення температури, загальна інтоксикація, інфекційні ускладнення, які погано піддаються лікуванню. Гіпертрофія ясен та інфільтрація шкіри частіше зустрічаються при AMoL [18, 19, 20].

Типовими для клініки моноцитарного лейкозу є розвиток пухлини з лейкемічних клітин поза кісткового мозку (мієлосаркома, хлорома), ураження шкіри з поширеним висипанням. Крім клінічних, вони мають певні гістологічні та імуногістохімічні ознаки [5, 7]. Гострий мієлолейкоз, на відміну від моноцитарних, зазвичай не утворює пухлин [9]. При M5b описані випадки синдрому лізису пухлини, ДВС-синдрому, тимчасове підвищена кількості тромбоцитів, яке передує лейкемічному шкірному лейкозу, грибоподібного мікозу із збільшеною кількістю циркулюючих незрілих мононуклеарів, синдром мононуклеозу, викликаний вірусом вітряної віспи, одночасної мієломної хвороби [18]. Дуже часті виразково-некротичні ураження порожнини рота і області прямої кишки, незначна лімфаденопатія і помірна гепатоспленомегалія. Лейкемічна інфільтрація шкіри, ясен і центральної нервової системи спостерігається виключно у пацієнтів з M5 [14, 16].

Найбільш поширеним є тип початкової предлейкемічної фази з характерною анемією та іншими цитопеніями разом з клітинним, не лейкозним кістковим мозком. Під час цієї фази ці випадки можуть клінічно нагадувати апластичну анемію, але є прогресуючі, хоча і повільні, зміни, які в кінцевому підсумку призводять до явної лейкемії [10]. Описано пацієнтів з M5 з великою екстрамедулярною лейкемічною інфільтрацією тканини, як приклади істинних гістіоцитарних «лімфом» [12, 20].

***Лабораторна діагностика*.** Цитоморфологічно бластні клітини при M5 можуть бути недиференційованими або диференційованими моноцитарними, при M4 – змішані популяції моноцитарних і мієлобластних клітин [18, 19, 22]. Критеріями діагнозу AMoL є наявність більш, ніж 20% (ВООЗ- класифікація) або більше 30% (Американо-британська (FAB) класифікація) мієлобластів в аспіраті кісткового мозку, моноцитарних клітин більше 80% нееритроїдних клітин. При AML-M5a (гострий монобластний лейкоз) більше 80% моноцитарних клітин є монобласти, при AML-M5b (гострий моноцитарний лейкоз) – менше 80%, а промоноцити і моноцити складають більшість лейкозних клітин [4, 5, 8, 12, 14, 15]. У периферійній крові переважають зрілі моноцити або промоноцити (<80% клітин лінії моноцитів є монобласти, зазвичай <20%) [2, 18]. Кістковий мозок часто гіперклітинний, фіброз спостерігається рідше, палички Ауера бувають рідко [15].

Монобласти можна відрізнити за наявністю приблизно округлого ядра, тонкого мереживного хроматину і надмірної, часто базофильної цитоплазми, промоноцити мають більш звивисте ядро, і їх цитоплазма може містити метахроматичні гранули [6, 12]. Гістологічно промоноцити з менш базофільною цитоплазмою і великою кількістю азурофільних гранул, ніж монобласти, мають звернуті або церебриформні ядра з тонким хроматином, поширений еритрофагоцитоз [8, 9].

При цитохімічному досліджені монобласти є мієлопероксидазо(МПО)–негативні. Як монобласти, так і промоноцити фарбуються позитивно на неспецифічну естеразу (NSE), яка інгібується фторидом натрію, проте NSE часто може бути негативним. При лейкозі мієломонобластному (M4) лейкозні клітини на МПО, неспецифічну естеразу - позитивні [6, 12, 13, 20]. AML-M5 слід враховувати навіть тоді, коли лейкемічні клітини слабко позитивні щодо фарбування α-NB [25].

Характерними для моноцитарного диференціювання, на відміну від мієлоїдного, є присутність Fc-рецептора для IgG і C'3, продукція колонієстимулюючої активності, адгезія до скла і фагоцитарна здатність, низька активність TdT, наявність поверхневих «оборок» і «гребенів» при електронномікроскопічному скануванні, і підвищення рівня сироваткового лізоциму [16, 21, 22].

Фенотипічно неопластичні клітини при AMoL можуть бути ідентифіковані, як CD45, CD4, CD11c, CD33, CD64, HLA Dr [12]. Клітини AML M5 в різному ступеню варіабельно експресують мієлоїдні (CD13, CD33) та моноцитарні (CD11b, CD11c)

поверхневі клітинні антигени, можуть також аберрантно експресувати В-клітинний маркер CD20 і / або NK маркер CD56. Монобласти можуть бути позитивні на маркер мієлоїдних стовбурових клітин CD34 [6, 20]. Недиференційовані і біфенотипічні гострі лейкози не є строго AML, мають як лімфоцитарні, так і мієлоїдні особливості. Їх іноді називають змішаним фенотипом гострих лейкозів (MPAL) [9]. Описано випадок лімфоми з «нульовою» клітиною, термінальними деоксінуклеотіділ-трансферазпозитивними лімфобластами з моноцитарними ознаками клітин в кісткового мозку. Спостерігались випадки з подвійними популяціями лімфоїдних і моноцитоїдних лейкозних клітин [21]. Описаний випадок AML M5 з більшістю лейкемічних клітин, позитивних щодо глікофорину-А, як специфічного маркеру еритроїдної лінії. Цей своєрідний імунофенотип можна інтерпретувати, як похідний від звичайного мієло-еритроїдного попередника, який зазнав лейкемічної трансформації [13]. AMoL та хронічний мієломоноцитарний лейкоз відрізняються побічно експресованими антигенами та кількістю гранулоцитарних клітин [18].

Хвороба, як правило, виникає в зв'язку з набутими, а не спадковими мутаціями. У більшості випадків точні причини подібних змін невідомі [2]. Існує сильний зв'язок AMoL з делеціями і транслокаціями, що включають11 хромосоми 11 [5, 12]. Каріотипи хворих на AML M5 були неоднорідними. CD11b був єдиним лейкемічним клітинним антигеном, вираженим по-різному в M5a (53%) порівняно з M5b (77%) у значній мірі [23]. Мутації FLT3 спостерігалися в 30% випадках і є причиною еритрофагоцитоза і коагулопатій [18]. AML з інверсією 16, 13 становить 5-8% всіх AML, характеризується ознаками моноцитарного і гранулоцитарного диференціювання бластів, наявністю в кістковому мозку. аномальних клітин еозинофільного ряду [1].

Прогноз AML M5 схожий на не-M5 AML, M5a та M5b не відрізняються за імунофенотипом, цитогенетикою або клінічним результатом [24]. Встановлено зв'язок між появою специфічного ураження шкіри і несприятливим прогнозом тривалості життя при гострого лейкозу [7]. Прогностично несприятливими ознаками перебігу AMoL є високий рівень лейкоцитів (> 100 000 / мм 3) на момент постановки діагнозу [9, 17], наявність попереднього мієлодиспластичного синдрому, нейролейкемії, фенотипу клітин CD41, глікофорін А. Сприятливими факторами для перебігу хвороби є позитивна відповідь на терапію, фенотип клітин CD13, CD14, CD68, CD61. Транслокація t (8; 16) часто спостерігається при AML-M5, асоціюється з гемофагоцитозом. Вважається, що транслокація MLL 11q23 при типі M5 прогностично несприятлива, у порівнянні з аналогічною транслокацією при інших типах AML, а також в порівнянні з іншими транслокаціями [9, 18].

Лікування складається з агресивних схем хіміотерапії. Основними препаратами є цитарабін, антрацикліни, етопозид. Хіміотерапія також вводиться інтратекально для лікування або, для запобігання ЦНС-лейкозу. Лікування аллоТКМ залежить від цитогенетичних аномалій, відповіді на хіміотерапію і наявності донора [14, 22]. Результат терапії AML-M5 залишається поганим із загальним виживанням 35-60% при інтенсивній хіміотерапії [14, 15]. Ведуться розробки препарату (Tan IIA), за допомогою якого при AMoL регулюються апоптоз та аутофагія клітин, що може бути потенційним агентом для поліпшення симптомів лейкозу в майбутньому [26].

Клінічний випадок

Жінка 45 років госпіталізована у стаціонар зі скаргами на значну загальну слабкість, швидку втомлюваність, головний біль, запаморочення, задишку, серцебиття при незначному фізичному напруженні, субфебрильну температуру. Хворіє 2 тижні, лікувалась з приводу ГРВІ. Була маточна кровотеча. Амбулаторно в гемограмі виявлено важку анемію, тромбоцитопенію, помірну лейкопенію, лімфо-, моноцитоз, високу ШОЕ. Стан хворої був важким. Правильної статури, достатньої ваги. Шкіра і слизові оболонки бліді, крововиливи в містах ін'єкцій. Л/вузли не збільшені. В легенях везикулярне дихання. Тони серця приглушені, ритм правильний. АД 120/90 мм рт ст, ЧСС 92 уд. в 1 хв. Живіт м'який, безболісний. Печінка на 1 см нижче ребра, селезінка – на 2 см.

Результати лабораторних досліджень

Мієлограма 14.12.15: баластні клітини 22,4%, нейтрофільні мієлоцити 4,0%, метамієлоцити 1,8%, паличкоядерні нейтрофіли 8%, сегментоядерні нейтрофіли 4,8%, еозінофіли 0,4%, базофіли 0,2%, лімфоцити 17,8%, моноцити незрілі 43,6%, плазматичні клітини 0,8%, еритробласти 0,2%, пронормоцити 0,4%, нормоцити базофільні 0,8%, нормоцити поліхроматофільні 0,6%, нормоцити оксифільні 0,4%. Мегакаріоцити 1:500 клітин, індекс зрілості нейтрофілів 0,88, індекс зрілості еритробластів 0,42. Клітин моноцитарного ряду було 58% від усіх клітин кісткового мозку і 75% від не-еритроїдних клітин. Спостерігались ознаки дисплазії кровотворення. При підрахунку препаратів кісткового мозку зустрічаються мієлобласти з паличкою Ауера в цитоплазмі і незрілі моноцитоїдні клітини з дрібними азурофільними гранулами в цитоплазмі. При цитохімічному дослідженні бластних клітин реакція на мієлопероксидазу (МПО) була позитивною у 31%, негативною – у 69%. (**рис. 1, 2**).

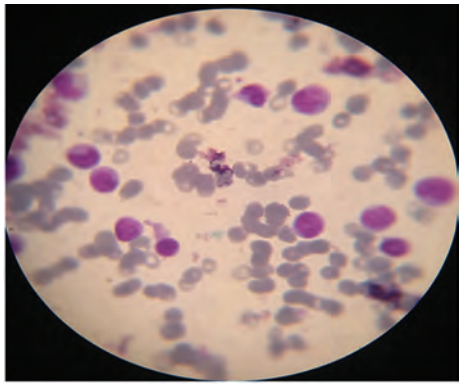


Рис. 1. Монобласти, мієлобласт, промоноцити, зрілі моноцити

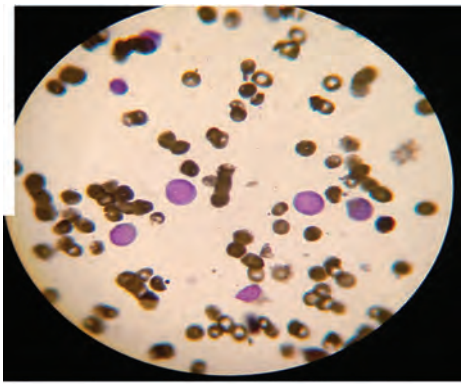


Рис. 2. Реакція на МПО в монобластах негативна

У мазку ПК з'являлись нормобласти, гіпохромія еритроцитів, як прояви мієлодисплазії кровотворення (**табл. 1**). Результати біохімічних досліджень функції печінки і нирок в нормі, аналіз сечі без патології.

Особливістю випадку було наступне. Кількість бластів за критеріями ВООЗ класифікації характерна для гострого лейкозу, але не за поширеною ще сьогодні FAB-класифікацією. Кількість моноцитоїдних клітин також не відповідали критеріям гострого моноцитарного лейкозу [4, 5, 8, 12, 15], мала місце диплазія кровотворення. За діагностичними критеріями [4] це відповідало мієлодиспластичному синдрому (МДС) із надлишком бластів (РАІБ 2). Клінічний діагноз: з трансформацією в гострий мієломоноцитарний лейкоз. Ускладнення: анемія, тромбоцитопенія, інтоксикація. Після курса стандартної хіміотерапіїї цитарабіном з доксірубіцином за схемою (7+3) стан хворої покращився: нормалізувалась температура, печінка і селезінка зменшились в розмірах. Але в ПК залишалася панцитопенія, що вказувало на відсутність відновлення нормального кровотворення. Через тиждень хвора госпіталізована з фебрильною температурою, рясними висипками на кінцівках рожево-синього кольору, дрібними синцями розміром до 1 см, з'явились припухлість і біль у яснах. За даними літератури лейкемічна інфільтрація поза органів кровотворення характерна для моноцитарних пухлин крові [4, 5, 8, 12, 15]. В аналізі крові важка анемія, в лейкоформулі зниження гранулоцитів, підвищення лімфоцитів і моноцитів, ознаки дисплазії кровотворення. При цьому були нормальні показники кількості лейкоцитів, незначна кількість бластів, помірна тромбоцитопенія. Відсутність значної бластемії у периферійній крові і кістковому мозку, наявність МДС не типово для гострих лейкемій. Після курсу хіміотерапії і трансфузії еритроцитарної маси загальний стан хворої покращився на нетривалий термін.

Таблиця 1 - Аналізи периферійної крові (ПК) в динаміці

Показники	14.12.15	4.01.16	19.01.16	23.02.16	4.04.16	4.05.16
Еритроцит Т/л	1,6	2	1,6	1,9	2,2	1,1
Гемоглобін г/л	47	55	47	50	65	30
Кол. пок.	0,87	0,84	0,86	0,79	0,87	0,82
Лейкоцити Г/л	3,3	7	2,1	6,2	78	5,5
Плазмацити %	0	0	1	15	0	2
Бласти %	7	8	3	6	55	51
Мієлоцити %	0	0	0	1	1	1
Юні %	0	0	0	2	1	0
П/яд. нейтр. %	1	1	1	2	2	1
С/яд. нейтр. %	15	6	12	25	2	9
Лімфоцити %	50	57	66	49	9	17
Моноцити %	27	28	17	13	24	19
Тромбоцит Г/л	33,6	128	12,8	131,1	17,6	3,3
Ретикулоцит %	од. в пр.	0,5	од. в пр.	1,2	од. в пр.	0
ШОЕ мм/год	67	81	62	35	30	85

Характерні ознаки ГЛ за кількістю клітин спостерігались лише через 1,5 місяця. В периферійній крові з'явились: значні лейкоцитоз (78 - 85 Г/л) і бластемія (55 - 65%), важка тромбоцитопенія, крім анемії, яка була раніше. В мієлограмі - підвищилась кількість бластів (39,4%) при зменшенні моноцитозу (25,2%), зрілих клітин гранулоцитарного і еритроїдного ростків. При цитохімічному дослідженні бластних клітин реакція на МПО позитивна у 43% клітин (мієлобласти - 17% від усіх клітин). Клітин моноцитарного ряду було 48% від усіх клітин кісткового мозку і 52% від не еритроїдних, що

відповідало типу М4 гострих мієлоїдних лейкозів [4].

Особливістю наведеного клінічного випадку є наявність МДС до класичних проявів гострого лейкозу, що зустрічається досить рідко і несприятливо для перебігу останнього [9]. Крім того, тип М4 в даному випадку, також зустрічається рідко і має свої специфічні клініко-лабораторні ознаки, зв'язані з лейкемічними моноцитоїдними клітинами, що заслуговує уваги лікаря клініциста при диференціальній діагностиці моноцитозів в ПК.

Висновки. У клінічній картині перебігу гострий моноцитарний лейкоз відрізняється від інших типів гострих мієлоїдних лейкозів частим ураженням поза органів кровотворення: шкіри з висипками, гіперплазія ясень з кровотечею, що мало місце в описаному клінічному випадку.

Морфологічні ознаки клітин моноцитарного ряду частково диференційовані або зрілі, з негативною реакцією на мієлопероксідазу в них, на відміну від гострого мієлобластного лейкозу.

Наявність моноцитозу в периферійній крові з ознаками омолодження клітин, навіть при відсутності бластемі, потребує своєчасного цитологічного дослідження кісткового мозку для виключення гострого моноцитарного лейкозу.

Перспективи подальших досліджень. Подальше накопичення світового досвіду спостереження клінічних випадків і сучасних методів діагностики гострого моноцитарного лейкозу для своєчасної їх діагностики.

References

1. Gluzman DF, Sklyarenko LM, Nadgornaya VA. Sovremennaya dyagnostyka ostrykh myeloydnykh leykozov [Modern diagnosis of acute myeloid leukemia]. Onkogematologyya. 2010. Available from: http://health-ua.com/pics/pdf/O_2010_2/35-36.pdf [Russian]
2. Monotsytarnyy leykoz, lechenye raka v Izraile [Monocytic leukemia, cancer treatment in Israel]. Available from: https://medinex.ru [Russian]
3. Klynycheskye rekomendatsyy po dyagnostyke ostrykh myeloydnykh leykozov vzroslykh [Clinical guidelines for the diagnosis of acute myeloid leukemia in adults]. 2018. Available from: https://npngo.ru/biblioteka/klinicheskie_rekomendatsii__2018_god_ [Russian]
4. Nakaz №647 MOZ Ukrainy vid 30.07.2010. Pro zatverdzhennya klinichnykh protokoliv nadannya medychnoi dopomohy khvorym zi spetsialnosti "Hematolohiya" [On approval of clinical protocols for providing medical care to patients in the specialty "Hematology"]. Available from: https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0647282-10
5. Ostryi monotsytarnyi leykoz. Fond «Podary zhyzn» [Acute monocytic leukemia. Give Life Foundation]. Available from: https://podari-zhizn.ru/node/7661 [Russian]
6. Ostryi monotsytarnyi leykoz [Acute monocytic leukemia]. Available from: https://ru.wikipedia.org/wiki [Russian]
7. Rukavitsyn A O, Lamotkin IA, Antipova AS. Kharakteristika spetsificheskikh porazheniy kozhi pri ostrykh leykozakh [Characterization of specific skin lesions in acute leukemias]. *Gematologiya. Transfuziologiya. Vostochnaya Evropa*. 2015; 2(02): 135–41. [Russian]
8. Acute monocytic leukemia. Blood. 2004; 103: 759. Available from: http://www.bloodjournal.org/content/bloodjournal/103/3/759.full.pdf
9. Acute Myeloid Leukemia (AML) Subtypes and Prognostic Factors. 2018. Available from: https://www.cancer.org/cancer/acute-myeloid-leukemia/detection-diagnosis-staging/how-classified.html
10. Acute myelogenous leukemia - Symptoms and causes. 2017. Available from: https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/acute-myelogenous-leukemia/symptoms-causes/syc-20369109
11. AMoL (Acute Monoblastic/Monocytic Leukemia) (M5). Available from: https://wiki.clinicalflow.com/amol-acute-monoblasticmonocytic-leukemia-m5
12. DAC Verschuur Acute monocytic leukemia – Orphanet.2004 Available from: https://www.orpha.net/data/patho/GB/uk-AMLM5.pdf
13. Carulli G, Sammuri P, Domenichini C, Rousseau M, Ottaviano V, Ferreri MI, et al. Morphologic and immunophenotypic features of a case of acute monoblastic leukemia with unusual positivity for Glycophorin-A. *Hematol Rep.* 2018 Dec 12; 10(4): 7823. PMID: 30631409. PMCID: PMC6297862. doi: 10.4081/hr.2018.7823
14. Cuttner J, Reilly M, Goldberg J, Reisman A, Meyer RJ, Holland JF. Association of monocytic leukemia in patients with extreme leukocytosis. *The American Journal of Medicine*. 1980; 69(Issue 4): 555–8. doi: 10.1016/0002-9343(80)90467-2
15. Naeim F, Rao PN, Song SX, Phan RT. Grody Acute Myeloid Leukemia, Not Otherwise Specified. In: *Atlas of Hematopathology: Morphology, Immunophenotype, Cytogenetics, and Molecular Approaches* (Second Edition). London, United Kingdom: Academic Press, an imprint of Elsevier; 2018. p. 345–74.
16. Fonseca LM, Brunetti IL, Campa A, Catalani LH, Calado RT, Falcão RP. Assessment of monocytic component in acute myelomonocytic and monocytic/monoblastic leukemias by a chemiluminescent assay. *Hematol J.* 2003; 4(1): 26–30. PMID: 12692517. doi: 10.1038/sj.thj.6200209

17. Kern W, Bacher U, Haferlach C, Schnittger S, Haferlach T. Acute monoblastic/monocytic leukemia and chronic myelomonocytic leukemia share common immunophenotypic features but differ in the extent of aberrantly expressed antigens and amount of granulocytic cells. *Hematol Rep*. 2018 Mar 2; 10(1): 7435. PMID: 29721252. PMCID: PMC5907644. doi: 10.4081/hr.2018.7435
18. Mihova D. Acute monocytic leukemia (M5b). 2019. Available from: http://www.pathologyoutlines.com/topic/leukemiaacutemonocyticleukemiam5b.html
19. Mihova D. Acute myelomonocytic leukemia (FAB AML M4). 2019. Available from: http://www.pathologyoutlines.com/topic/leukemiaM4.html
20. Mihova D. Acute monoblastic and acute monocytic leukemia (AML- M5). 2019. Available from: http://www.pathologyoutlines.com/topic/leukemiaM4.html
21. Straus DJ, Mertelsmann R, Koziner B, McKenzie S, de Harven E, Arlin ZA, et al. The acute monocytic leukemias: multidisciplinary studies in 45 patients. *Medicine (Baltimore).* 1980 Nov; 59(6): 409–25. PMID: 7003298. doi: 10.1097/00005792-198011000-00002
22. Shaw MT. Monocytic leukemias. *Hum Pathol.* 1980 May; 11(3): 215–27. doi: 10.1016/S0046-8177(80)80003-7
23. Tallman MS, Kim HT, Paietta E, Bennett JM, Dewald G, Cassileth PA. Acute monocytic leukemia (French-American-British classification M5) does not have a worse prognosis than other subtypes of acute myeloid leukemia: a report from the Eastern Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol*. 2004 Apr 1; 22(7): 1276–86. PMID: 14970186. doi: 10.1200/JCO.2004.08.060
24. Villeneuve P, Kim DT, Xu W, Brandwein J, Chang H. The morphological subcategories of acute monocytic leukemia (M5a and M5b) share similar immunophenotypic and cytogenetic features and clinical outcomes. *Leuk Res.* 2008 Feb; 32(2): 269–73. PMID: 17689610. doi: 10.1016/j.leukres.2007.06.019
25. Zushi Y, Sasaki M, Mori A, Saitoh T, Goka T, Aoyama Y, et al. Acute monocytic leukemia diagnosed by flow cytometry includes acute myeloid leukemias with weakly or faintly positive non-specific esterase staining. *Hematol Rep.* 2018 Mar 29; 10(1): 7435. PMID: 29721252. PMCID: PMC5907644. doi: 10.4081/hr.2018.7435
26. Zhang Y, Geng Y, He J, Wu D, Zhang T, Xue L, et al. Tanshinone IIA induces apoptosis and autophagy in acute monocytic leukemia via downregulation of PI3K/Akt pathway. *Am J Transl Res.* 2019 May 15; 11(5): 2995–3006.

УДК 616.155.392

ОСТРЫЙ МОНОЦИТАРНЫЙ ЛЕЙКОЗ

Песоцкая Л. А., Гетман М. Г., Симонова Т. А., Писаревская О. В., Опрятная Т. О.

Резюме. Моноцитарный лейкоз может подразделяться на острый моноцитарный лейкоз, острый миеломоноцитарный лейкоз, хронический миеломоноцитарный лейкоз. Острые лейкозы моноцитарного происхождения составляют около 3-6% всех острых миелоидных лейкозов. Средний возраст пациентов около 50 лет, но это заболевание может встречаться в разном возрасте. Острый монобластный лейкоз встречается чаще у молодых людей, а моноцитарный – у взрослых. Острый моноцитарный лейкоз отличается от других типов острых миелоидных лейкемий, к которым относится согласно МКБ 10, распространением на ткани без соответствующих выраженных жалоб больных, что обусловливает нередко позднее обращение пациентов за медицинской помощью. При этом морфологические изменения в анализе периферической крови могут быть также не выраженными, что затрудняет диагностику для клиницистов. Поэтому, актуальны литературные обзоры об этом типе острых миелоидных лейкемий для своевременного его выявления.

Цель – определить клинико-лабораторные особенности и дифференциально-диагностические признаки острого моноцитарного лейкоза по сравнению с острыми миелобластными лейкемиями.

Материал и методы. Клинические данные, морфологические, цитохимические, цитогенетические, иммунофенотипические исследования крови и костного мозга.

Результаты исследования. В клинической картине течения острый моноцитарный лейкоз отличается от других типов острых миелоидных лейкозов частым поражением тканей вне органов кроветворения: кожи с высыпаниями, гиперплазия десен с кровотечением, что наблюдалось в представленном клиническом случае. Морфологические признаки клеток моноцитарного ростка частично дифференцированы или зрелые, с отрицательной реакцией на миелопероксидазу в них, в отличие от острых миелобластных лейкозов.

Наличие моноцитоза в периферической крови с признаками омоложения клеток, даже при отсутствии бластных клеток, требует своевременного цитологического исследования костного мозга для исключения острого моноцитарного лейкоза.

Требуется дальнейшее накопление мирового опыта наблюдений клинических случаев и современных методов диагностики острого моноцитарного лейкоза для своевременной его диагностики.

Ключевые слова: острый моноцитарный лейкоз, диагностика, течение.

UDC 616.155.392

Acute Monocitary Leukosis

Pesotskaya L., Getman M., Simonova T., Pisarevskaya O., Opriatnaya T.

Abstract. Acute myeloid leukemia is a clonal tumor disease of the hematopoietic tissue associated with a mutation in the hematopoietic progenitor cell, which results in differentiation block and uncontrolled proliferation of immature myeloid cells.

Material and methods. We used clinical data, morphological, cytochemical, cytogenetic, immunophenotypic blood and bone marrow studies.

Results and discussion. Monocytic leukemia can be subdivided into acute monocytic leukemia, acute myelomonocytic leukemia, and chronic myelomonocytic leukemia. Monocytic acute leukemia accounts for about 3-6% of all acute myeloid leukemias. The average age of patients is about 50 years, but this disease can occur at different ages. Acute monoblastic leukemia is most common in young people, and monocytic usually happens to adults. Acute monocytic leukemia differs from all acute myeloid leukemias to which it belongs, according to ICD 10, by spreading to the tissues without corresponding significant acute complaints of patients, which frequently causes their late visit to the doctor. However, morphological changes in the analysis of peripheral blood may not yet be pronounced, which also complicates the diagnosis for clinicians, especially in the context of limiting the necessary highly qualified studies. Therefore, reviews of particular types of acute myeloid leukemia for timely suspecting of the disease and consultation of the hematologist are relevant.

Patients' complaints and clinical signs of acute monocytic leukemia are similar to those of acute myelomonocytic leukemia and are manifestations of bone marrow failure. In particular, anemic, hemorrhagic syndrome in the form of bruising on the skin and bleeding from the mucous membranes, fever, general intoxication, infectious complications that are poorly treatable are characteristic.

Typical for the clinic of monocytic leukemia is the development of a tumor from leukemic cells outside the bone marrow (myelosarcoma, chromium), lesions of the skin with widespread rash, gum hypertrophy with bleeding. In addition to clinical, there are certain histological, immunohistochemical, cytochemical, phenotypic and cytogenetic differential diagnostic features of monocytic leukemias, and prognostic factors of their course, other than myeloblastic leukemias.

Conclusion. The clinical picture of the course of acute monocytic leukemia differs from other types of acute myeloid leukemia by frequent lesions of tissues outside the organs of hematopoiesis: skin with rashes, gingival hyperplasia with bleeding, which was observed in the presentation of the clinical case. The morphological features of monocytic germ cells are partially differentiated or mature, with a negative response to myeloperoxidase in them, in contrast to acute myeloblastic leukemias. The presence of monocytosis in peripheral blood with signs of cell rejuvenation, even in the absence of blast cells, requires timely cytological examination of the bone marrow to exclude acute monocytic leukemia.

It is necessary to further accumulate world experience of clinical cases observation and modern methods of acute monocytic leukemia diagnosis for its timely diagnosis.

Keywords: acute monocytic leukemia, diagnosis, course.

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 06.08.2019 р.
Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs05.01.179
УДК 159.944.4:616.36-003.826:616.12-008.331.1

Просоленко К. О.

ПОКАЗНИКИ ОКСИДАТИВНОГО СТРЕСУ ТА АНТИОКСИДАНТНОЇАКТИВНОСТІ ПРИ КОМОРБІДНОСТІ НЕАЛКОГОЛЬНОЇ ЖИРОВОЇХВОРОБИ ПЕЧІНКИ ТА АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ

Харківський національний медичний університет, Україна

prosolenko2005@ukr.net

Відомо, що оксидативний стрес є одним з найважливіших патогенетичних механізмів серцево-судинних захворювань. Також загальновідома його роль у розвитку та прогресуванні хронічних захворювань печінки та нирок.

Метою дослідження було вивчення стану перекисного окиснення ліпідів та антиоксидантного захисту у пацієнтів з неалкогольною жировою хворобою печінки та її коморбідністю з гіпертонічною хворобою або ренопаренхіматозною артеріальною гіпертензією, а також оцінка основних факторів, що впливають на антиоксидантний захист у цієї категорії хворих.

Об'єктом дослідження були 269 пацієнтів, з них з неалкогольною жировою хворобою печінки (60 пацієнтів), з коморбідністю неалкогольною жировою хворобою печінки та гіпертонічною хворобою (121 пацієнтів), з коморбідністю неалкогольна жировою хвороба печінки та ренопаренхіматозної артеріальної гіпертензії (88 пацієнтів). Контрольну групу склали 20 здорових осіб. Клінічне обстеження хворих включало оцінку параметрів об'єктивного огляду: зокрема антропометричні дані та артеріальний тиск за стандартними методиками.

Використовували ультразвуковий метод дослідження, на ультразвуковій діагностичній системі "GE", США. Біохімічні показники крові визначалися за стандартними загальноприйнятими методиками, визначали: аланінамінотрансферазу, рівні інсуліну з визначенням індексу HOMA, загальний холестерин, рівні адипонектину, концентрацію фактору некрозу пухлин-α, швидкості клубочкової фільтрації за формулою CKD-EPI. Стан прооксидантної системи оцінювався за рівнями молекулярних продуктів дієнових кон'югатів і малонового діальдегіду, а стан ферментативної системи антиоксидантного захисту – за активністю супероксиддисмутази.

Нами було виявлено значне збільшення обох показників оксидативного стресу у всіх трьох групах по відношенню до групи контролю ($p<0,001$). Окрім збільшення показників перекисного окиснення ліпідів, що свідчить про оксидативний стрес у досліджених хворих, було виявлено зменшення супероксиддисмутази. Найсуттєвішим воно було у групі з ренопаренхіматозною артеріальною гіпертензією – 25,15±3,28 од/мг Hb хв. Було виявлено вплив показників оксидативного стресу майже на всі параметри, що досліджувались при неалкогольній жировій хворобі печінки та її коморбідністю з артеріальною гіпертензією. Було зафіксовано відмінності, у першу стосовно показників артеріального тиску, загального холестерину, індексу маси тіла та швидкості клубочкової фільтрації. За даними двохфакторного дисперсійного аналізу MANOVA було виявлено суттєвий вплив фактору «неалкогольна жирова хвороба печінки» та фактор «артеріальна гіпертензія» на кожний з трьох показників системи перекисного окиснення ліпідів та антиоксидантного захисту ($p<0,001$). Дуже важливим є виявлений нами факт, що на показники оксидативного стресу потужний вплив здійснює не тільки кожен фактор окремо, але і їх взаємодія. Найбільш потужний вплив було виявлено для показника супероксиддисмутази – $F=40,9$ ($p<0,001$).

Нами встановлено, що процеси перекисного окиснення ліпідів та антиоксидантного захисту порушуються у пацієнтів з неалкогольною жировою хворобою печінки. Коморбідність з гіпертонічною хворобою /ренопаренхіматозною артеріальною гіпертензією робить ці порушення більш вираженими, що може впливати як на перебіг так і на виникнення цих захворювань. Спектр вагомих кореляційних зв'язків є різним між пацієнтами з ізольованою неалкогольною жировою хворобою печінки та її коморбідністю, що може свідчити про дещо різні патогенетичні механізми виникнення та прогресування цих захворювань. При коморбідності неалкогольною жировою хворобою печінки та гіпертонічною хворобою / ренопаренхіматозною артеріальною гіпертензією порушення показників перекисного окиснення ліпідів та антиоксидантного захисту пов'язані з взаємнообтяжувальним впливом цих нозологій.

Ключові слова: оксидативний стрес, неалкогольна жирова хвороба печінки, артеріальна гіпертензія.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дослідження виконано в рамках НДР кафедри внутрішньої медицини №1 ХНМУ «Оптимізувати діагностику та корекцію судинних уражень у хворих на гіпертонічну хворобу у поєднанні з ожирінням на основі вивчення функціонального стану ендотелію та генетичних порушень» (№ держ. реєстрації 011U002385), та «Оптимізація лікування неалкогольної жирової хвороби печінки на тлі гіпертонічної хвороби з урахуванням метаболічних, судинних аспектів та поліморфізму гена AGTR1» (№ держ. реєстрації 015U000236).

Вступ. Відомо, що оксидативний стрес є одним з найважливіших патогенетичних механізмів серцево-судинних захворювань (ССЗ) [2]. Також загальновідома його роль у розвитку та прогресуванні хронічних захворювань печінки та нирок [4, 6]. Підвищена продукція вільних радикалів сприяє порушенню функції ендотелію з перевагою вазоконстрикторних ефектів. Активність вільнорадикальних окиснювальних процесів оцінюється за вмістом у сироватці крові продуктів перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) – дієнових кон'югатів (ДК), малонового діальдегіду (МДА) і шиффових основ [2]. Ефективність антиоксидантного захисту (АОЗ) оцінюється за змінами активності супероксиддисмутази (СОД), яка зв'язує активні форми кисню з утворенням перекису водню, а також глютатіонпероксидази та каталази [9].

ПОЛ представляє собою процес, при якому ліпіди, насамперед поліненасичені жирні кислоти, атакуються вільними радикали. Серед різних альдегідів, які можуть бути утворені в якості вторинних продуктів ПОЛ, найбільш дослідженим є МДА. МДА є одним з найбільш надійних маркерів визначення окиснювального стресу у клініці [4, 9]. Дія МДА полягає в тому, що він через утворення основ Шиффа (кінцевих продуктів ПОЛ) дестабілізує мембрани і сприяє їх деструкції, а також може стимулювати агрегацію тромбоцитів, підвищувати синтез тромбоксанів, сприяючи адгезії тромбоцитів до клітин ендотелію [2]. Іншими продуктами ПОЛ є ДК, які також мають пошкоджуючу дію на білки та ліпопротеїди.

Активності системи ПОЛ протидіє система АОЗ. Проте при багатьох хронічних захворюваннях, в першу чергу при їх коморбідності, її активність порушується, результатом чого є недостатня протидія пошкоджуючому впливові продуктів ПОЛ [9]. Дуже важливим компонентом системи АОЗ є СОД, антиоксидантна роль якої полягає у зв'язуванні активних форм кисню з утворенням перекису водню.

Оксидативний стрес прийнято вважати важливим пусковим механізмом формування неалкогольного стеатогепатиту [4]. Доведено, що у прогресію неалкогольного стеатогепатиту залучено також ряд генетичних механізмів. Виявлено, що підвищення ферменту марганецьзалежної СОД, яка локалізується в мітохондріях і контролює рівень вільних радикалів в клітці, асоційований з низьким ризиком прогресування неалкогольної жирової хвороби печінки (НАЖХП), а варіант rs4880 гена MSOD2 призводить до збільшення активності цього ферменту і асоційований з більш низьким ризиком розвитку неалкогольного стеатогепатиту і фіброзу печінки [10].

Мета дослідження. Вивчити стан ПОЛ-АОЗ у пацієнтів з НАЖХП та її коморбідністю з гіпертонічною хворобою (ГХ) або ренопаренхіматозною артеріальною гіпертензією (РПАГ), а також оцінити основні фактори що впливають на антиоксидантний захист у цієї категорії хворих.

Матеріал та методи дослідження. Дослідження проводилось на базі відділення гастроентерології та терапії, а також поліклініки ДУ «Національний інститут терапії ім. Л.Т. Малої НАМН України».

Клінічні та біохімічні дослідження проводились в клініко-діагностичній лабораторії ДУ «Національний інститут терапії ім. Л.Т. Малої НАМН України» та лабораторії «Альфа Лабсервіс». Функціональні дослідження були виконані у відділенні функціональної та ультразвукової діагностики.

Об’єктом дослідження були 269 пацієнтів, які входили у три групи: група І – пацієнти з НАЖХП (60 пацієнтів), група ІІ – пацієнти з коморбідністю НАЖХП та ГХ ІІ стадії, 2 ступеню (121 пацієнтів), група ІІІ – пацієнти з коморбідністю НАЖХП та ренопаренхіматозної артеріальної гіпертензії (РПАГ) ІІ стадії, 2 ступеню (88 пацієнтів), які знаходилися на стаціонарному та амбулаторному лікуванні. Вік пацієнтів складав від 18 до 66 років. Середній вік пацієнтів складав 48,07±10,81 років. Розподіл хворих за статтю був рівномірний. У всіх пацієнтів РПАГ діагностовано як наслідок хронічного пієлонефриту, який на момент дослідження був у ремісії. Також у цих пацієнтів не було значного зниження швидкості клубочком фільтрації, ступінь хронічної хвороби нирок (ХХН) була І-ІІІ.

У дослідження не включалися хворі із цукровим діабетом 1 та 2 типу, іншими дифузними та вогнищевими захворювання печінки (вірусні гепатити, алкогольна хвороба печінки, цироз печінки та інші), наявністю іншої супутньої патології у пацієнтів на НАЖХП: ішемічна хвороба серця (ІХС), ревматичні вади серця, онкологічні захворювання, системні захворювання сполучної тканини, ХСН ІІ Б – ІІІ стадії, артеріальною гіпертензією (АГ) 1 та 3 ступеню, ГХ І та ІІІ стадії, ехонегативність,

відмова пацієнтів від дослідження, вагітністю та лактацією.

Контрольну групу склали 20 здорових осіб аналогічної вікової категорії чоловічої та жіночої статі.

Клінічне обстеження хворих включало оцінку параметрів об'єктивного огляду: зокрема антропометричні дані та артеріальний тиск (АТ) за стандартними методиками.

Для діагностики неалкогольного стеатозу використовували ультразвуковий метод дослідження, на ультразвуковій діагностичній системі "GE", США. Визначали краніо-каудальні розміри правої та лівої частин печінки, довжину та ширину жовчного міхура, довжину та ширину селезінки. Визначали 3 ступеня стеатозу печінки. Ступінь стеатозу печінки встановлювали за даними ультразвукового дослідження: ступінь I – незначне підвищення ехогенності паренхіми печінки, нормальна візуалізація внутрішньопечінкових судин і діафрагми; ступінь II – помірне дифузне підвищення ехогенності паренхіми печінки, незначне порушення візуалізації внутрішньопечінкових судин та діафрагми; ступінь III – виражене підвищення ехогенності паренхіми печінки, візуалізація внутрішньопечінкових судин, діафрагми та задньої частини правої долі значно порушена або взагалі відсутня. У частини пацієнтів: 46 з першої групи, 89 з другої групи та 77 з третьої групи ступінь стеатозу печінки було підтверджено за допомогою тесту «Фібромакс» «Biopredictive» (Франція). Також визначали гемодинамічні показники – пульсаційний індекс загальної печінкової артерії (PI ЗПА) та усереднену за часом швидкість кровотоку по воротній вені (Tmax ВВ).

З метою вивчення ендотелійзалежної вазодилятації проводили пробу з реактивною гіперемією за методикою Celermajer D. S. в модифікації Іванової О. В.

Біохімічні показники крові визначалися за стандартними загальноприйнятими методиками, які є найбільш інформативними для НАЖХП. Досліджували вміст аланінамінотрансферази (АЛТ), загального холестерину (ЗХС), інсуліну. Визначали індекс інсулінорезистентності (ІР) HOMA.

При визначенні рівнів адипонектину використовували тест-систему «Avi Bion Human Adiponectin (Acrp30) Elisa Kit» («Ani Biotech Oy Orgenium Laboratories Busines Unit», Фінляндія).

Шляхом проведення імуноферментного аналізу з використанням наборів «Вектор-Бест» (Росія) визначали концентрацію ФНП-α.

ШКФ визначали за формулою CKD-EPI. Мікроальбумінурію визначали за допомогою набору BioSystems (Іспанія).

Стан прооксидантної системи оцінювався за рівнями молекулярних продуктів ПОЛ – ДК і МДА, а стан ферментативної системи антиоксидантного захисту – за активністю СОД при проведенні спектрофотометрії.

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 підписували форму «Добровільної інформованої згоди пацієнта на участь у дослідженні».

Статистичну обробку результатів проводили за допомогою комп'ютерних програм Microsoft Excel та STATISTICA з використанням стандартних методів варіаційної статистики. Для оцінки достовірності різниці при парних змінах показників використовували критерій t – Стьюдента (M±σ). Різницю вважали статистично достовірною при $p < 0,05$.

Результати дослідження та їх обговорення. Нами було виявлено значне збільшення обох показників оксидативного стресу у всіх трьох групах по відношенню до групи контролю ($p<0,001$), в якій він складав 29,93±3,24 нмоль/мл (**табл. 1**). Так, МДА у групі I складав 34,44±1,39 нмоль/мл, у другій групі – 36,43±1,93 нмоль/мл, а в третій був достовірно найвищим серед всіх досліджених груп – 39,48± ±1,47 нмоль/мл ($p<0,001$). Цей показник серед пацієнтів був достовірно найнижчим у групі I, як відносно до групи II ($p<0,001$), так і до групи III ($p<0,001$).

Інший важливий показник ПОЛ – ДК був також збільшеним у пацієнтів всіх трьох груп. У групі контролю він становив 14,00±1,05 нмоль/мл, та був меншим більше ніж у 2 рази стосовно пацієнтів всіх досліджених груп ($p<0,001$). Як і стосовно МДА, коморбідність достовірно підвищувала показник ДК. У групі I він складав 29,96±4,38 нмоль/мл, у групі II – 34,60±2,52 нмоль/мл, у групі III – 38,34±2,92 нмоль/мл ($p<0,001$).

Окрім збільшення показників ПОЛ, що свідчить про оксидативний стрес у досліджених хворих, було виявлено зменшення СОД, як показника АОЗ.

Таблиця 1 – Показники ПОЛ та АОЗ у досліджених пацієнтів

Показник	ГРУПИ			p між I та II	p між I та III	p між II та III
	Група I, n = 60	Група II, n = 121	Група III, n = 88			
МДА, нмоль/мл	34,44± ±1,39	36,43± ±1,93	39,48± ±1,47	p<0,001	p<0,001	p<0,001
ДК, нмоль/мл	29,96± ±4,38	34,60± ±2,52	38,34± ±2,92	p<0,01	p<0,001	p<0,001
СОД, од/мг Hb хв	35,84± ±8,90	32,62± ±7,33	25,15± ±3,28	p<0,001	p<0,001	p<0,001

У групі контролю він складав (59,32±1,54) од/мг Hb хв та достовірно перевищував показники у групах досліджених хворих (p<0,001). Найсуттєвіше падіння СОД було виявлено у групі III – 25,15±3,28 од/мг Hb хв, що може мати значення у перебігу такого коморбідного стану як НАЖХП та РПАГ.

Далі проводили дослідження кореляційних зв'язків МДА, ДК та СОД з основними показниками, що характеризують важливі клініко-патогенетичні параметри досліджуваних захворювань, а саме: дисліпідемії, ІР, показники ураження печінки, ендотелій-залежну вазадилятацію, ІМТ, тривалість захворювання, АТ, ШКФ.

Було виявлено вплив показників ПОЛ та АОЗ майже на всі параметри, що досліджувались. При цьому стосовно показників АТ залежність виявлено тільки для систолічного АТ (САТ) та СОД r=-0,265 (p<0,05). Для діастолічного АТ (ДАТ) зв'язку виявлено не було.

При цьому вплив на ЕЗВД було зафіксовано (**табл. 2**). Досить сильним виявився зв'язок між показниками ПОЛ-АОЗ та ШКФ. Відомо, що НАЖХП сьогодні розглядається як мультисистемне захворювання, як може призводити до ХХН. Виявлені зміни можуть свідчити про участь ПОЛ у розвитку цього стану при НАЖХП [11].

Аналізуючи дані, отримані при проведенні кореляційного аналізу у групі II, слід також відмітити тісний зв'язок між оксидативним стресом та іншими показниками.

Таблиця 2 – Кореляції показників оксидативного стресу – антиоксидантного захисту з основними клініко-біохімічними показниками у пацієнтів з НАЖХП (група I)

Показники	МДА	РЗ	ДК	РЗ	СОД	РЗ
Тривалість НАЖХП	r = 0,446	p<0,001	r = 0, 511	p<0,001	r =-0,488	p<0,001
ІМТ	r = 0,535	p<0,001	r = 0,652	p<0,001	r =-0,664	p<0,001
САТ	н/з	-	н/з	-	r=-0,265	p<0,05
ДАТ	н/з	-	н/з	-	н/з	-
ЕЗВД	r =-0,431	p<0,01	r = -0,527	p<0,001	r =0,624	p<0,001
АЛТ	r = 0,579	p<0,001	r = 0,531	p<0,001	r =-0,544	p<0,001
ЗХС	r = 0,302	p<0,05	н/з	-	r =-0,282	p<0,05
HOMA	r = 0,693	p<0,001	r = 0,609	p<0,001	r =-0,576	p<0,001
Адипонектин	r=-0,435	p<0,001	r = -0,527	p<0,001	r = 0,544	p<0,001
ФНП-альфа	r = 0,605	p<0,001	r = 0,688	p<0,001	r=-0,572	p<0,001
ШКФ	r =-0,318	p<0,05	r = -0,360	p<0,01	r = 0,451	p<0,001
РІ зпа	r = 0,584	p<0,001	r = 0,613	p<0,001	r=-0,782	p<0,001
Тmax ВВ	r=-0,325	p<0,05	r = -0,389	p<0,01	r = 0,290	p<0,05

Примітки: РЗ – рівень значущості; н/з – не достовірні кореляції.

Таблиця 3 – Кореляції показників оксидативного стресу – антиоксидантного захисту з основними клініко-біохімічними показниками у пацієнтів з коморбідністю НАЖХП та ГХ (група II)

Показники	МДА	РЗ	ДК	РЗ	СОД	РЗ
Тривалість НАЖХП	r = 0,335	p<0,001	r = 0,373	p<0,001	r =-0,290	p<0,01
Тривалість ГХ	r = 0,267	p<0,01	r = 0,220	p<0,05	r=-0,233	p<0,01
ІМТ	r = 0,252	p<0,01	r = 0,308	p<0,001	r =-0,415	p<0,001
САТ	r = 0,490	p<0,001	r = 0,448	p<0,001	r=-0,576	p<0,01
ДАТ	r = 0,260	p<0,01	r = 0,182	p<0,05	r=-0,354	p<0,001
ЕЗВД	r =-0,475	p<0,001	r = -0,375	p<0,001	r =0,521	p<0,001
АЛТ	r = 0,292	p<0,01	r = 0,204	p<0,05	r =-0,348	p<0,001
ЗХС	н/з	-	н/з	-	r =-0,245	p<0,01
HOMA	r = 0,276	p<0,01	r = 0,223	p<0,05	r =-0,334	p<0,001
Адипонектин	r = -0,340	p<0,001	r = -0,248	p<0,01	r = 0,428	p<0,001
ФНП-альфа	r = 0,473	p<0,001	r = 0,471	p<0,001	r=-0,604	p<0,001
ШКФ	r =-0,407	p<0,001	r = -0,202	p<0,05	r = 0,515	p<0,001
РІ зпа	r = 0,353	p<0,001	r = 0,385	p<0,001	r=-0,602	p<0,001
Тmax ВВ	r = -0,239	p<0,01	r=-0,341	p<0,01	r = 0,469	p<0,05

Примітки: РЗ – рівень значущості; н/з – не достовірні кореляції.

В цій групі зв'язок між показниками АТ та ПОЛ-АОЗ був сильним. Кореляційний зв'язок між показником ЗХС та СОД був достовірним r=-0,245 (p<0,01), зв'язку між показниками ЗХС та ПОЛ не було виявлено (**табл. 3**).

При дослідженні кореляційних зв'язків показників оксидативного стресу та інших клініко-лабораторних, анамнестичних та інструментальних показників було виявлено відсутність зв'язку між ІМТ та показниками ПОЛ, при наявності зв'язку з СОД r =-0,339 (p<0,01), відсутність зв'язку з ЗХС (**табл. 4**).

Цікаво, що зв'язок з ШКФ було виявлено тільки для показників ПОЛ, більше для ДК r = -0,325 (p<0,01), а зв'язок з СОД був відсутній.

Таким чином, нами виявлено різний профіль кореляційних зв'язків для трьох груп, що досліджувалися. Цей факт може бути корисним у розумінні

процесів розвитку та прогресування НАЖХП при наявності чи відсутності коморбідності з ГХ та РПАГ.

Далі за допомогою двохфакторного дисперсійного аналізу MANOVA проводили визначення на скільки наскільки фактори НАЖХП та ГХ/РПАГ впливають на показники ПОЛ-АОЗ. Визначали 2 фактори: 1- фактор «Діагноз» - наявність ГХ/РПАГ та 2 - фактор «Ступінь стеатозу».

Було виявлено суттєвий вплив окремо кожного фактора на кожний з трьох показників системи ПОЛ-АОЗ (p<0,001).

Дуже важливим є виявлений нами факт, що на показники МДА, ДК та СОД потужний вплив здійснює не тільки кожен фактор окремо, але і їх взаємодія (**табл. 5**). Найбільш потужний вплив було виявлено для показника СОД - F=40,9 (p<0,001).

Таким чином, наші дані підтверджуються важливу роль оксидативного стресу у патогенезі НАЖХП [1, 5]. Добре вивченими та доведеними є порушення процесів ПОЛ у пацієнтів з ГХ [8]. Нами підтверджено факт взаємного обтяження перебігу НАЖХП та ССЗ, зокрема ГХ та РПАГ, з позицій впливу та процеси ПОЛ. Виявилося що наші дані частково співпадають з даними Авалуева Е. Б., 2018 [1]. Так стосовно показників ПОЛ у пацієнтів з НАЖХП у наведеній роботі також зафіксовано збільшення цих показників, але показники АОЗ не знижувалися. Між тим у інших роботах у пацієнтів з коморбідністю НАЖХП та ССЗ було зафіксовано погіршення як показників оксидативного стресу, так і показників АОЗ [3, 5]. Важливим, на нашу думку, є також виявлений нами зв'язок між показниками оксидативного стресу та показниками ниркової функції, як у пацієнтів з ізольованої НАЖХП так і при її коморбідності з ГХ або РПАГ.

Таблиця 4 – Кореляції показників оксидативного стресу – антиоксидантного захисту з основними клініко-біохімічними показниками у пацієнтів з коморбідністю НАЖХП та РПАГ (група III)

Показники	МДА	РЗ	ДК	РЗ	СОД	РЗ
Тривалість НАЖБП	н/з	-	r = 0,384	p<0,001	r= -0,333	p<0,01
Тривалість РПАГ	r = 0,218	p<0,05	r = 0,437	p<0,001	r=-0,283	p<0,01
ІМТ	н/з	-	н/з	-	r =-0,339	p<0,01
САТ	r = 0,239	p<0,05	r = 0,397	p<0,001	r=-0,253	p<0,05
ДАТ	r = 0,234	p<0,05	r = 0,290	p<0,01	r=-0,341	p<0,01
ЕЗВД	r =-0,293	p<0,01	r=-0,492	p<0,001	r =0,432	p<0,001
АЛТ	r = 0,293	p<0,01	r = 0,265	p<0,05	н/з	-
ЗХС	н/з	-	н/з	-	н/з	-
HOMA	н/з	-	r=0,220	p<0,05	r=-0,336	p<0,01
адипонектин	н/з	-	r=-0,536	p<0,01	r = 0,472	p<0,001
ФНП-альфа	r = 0,346	p<0,01	r = 0,542	p<0,001	r=-0,490	p<0,001
ШКФ	r =-0,266	p<0,05	r=-0,325	p<0,01	н/з	-
PI зпа	r = 0,331	p<0,01	r = 0,544	p<0,001	r=-0,444	p<0,001
Тмах ВВ	r = -0,345	p<0,01	r=-0,432	p<0,001	r = 0,430	p<0,001

Примітки: РЗ – рівень значущості; н/з – не достовірні кореляції.

Таблиця 5 – Показники двохфакторного дисперсійного аналізу MANOVA у досліджених хворих

Показники	МДА		ДК		СОД	
	F	РЗ	F	РЗ	F	РЗ
Фактор «Діагноз»	F=271,6	p<0,001	F=275,4	p<0,001	F=251,3	p<0,001
Фактор «Ступінь стеатозу»	F=62,7	p<0,001	F=151,7	p<0,001	F=428,2	p<0,001
Взаємозв'язок обох факторів	F=2,8	p<0,05	F=11,8	p<0,001	F=40,9	p<0,001

Висновки

1. Процеси ПОЛ та АОЗ порушуються у пацієнтів з НАЖХП. Коморбідність з ГХ/РПАГ робить ці порушення більш вираженими, що може впливати як на перебіг так і на виникнення цих захворювань.
2. Показники ПОЛ-АОЗ тісно корелюють з основними анамнестичними, клініко-лабораторними та інструментальними показниками. Спектр вагомих кореляційних зв'язків є різним між пацієнтами з ізольованою НАЖХП та її коморбідністю з ГХ/РПАГ, що може свідчити про дещо різні патогенетичні механізми виникнення та прогресування цих захворювань.
3. При коморбідності НАЖХП та ГХ/РПАГ порушення показників ПОЛ-АОЗ пов'язані з взаємнообтяжувальним впливом цих нозологій.

Перспективами подальших досліджень стане дослідження ефективності комплексних схем корекції виявлених порушень.

References

1. Avalueva EB, Lapinskij IV, Bakulin IG i dr. Osobennosti antioksidantnoj sistemy` i polimorfizmov nekotory`kh genov-kandidatov u paczientov s nealkogol`noj zhirovoj bolezn`yu pecheni [Features of the antioxidant system and polymorphisms of certain candidate genes in patients with non-alcoholic fatty liver disease]. *Farmateka*. 2018; 9(362): 48-55. [Russian]

2. Ayala A, Muñoz MF, Argüelles S. Lipid Peroxidation: Production, Metabolism, and Signaling Mechanisms of Malondialdehyde and 4-Hydroxy-2-Nonenal. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2014; 2014. ID 360438. doi: 10.1155/2014/360438
3. Belaya IE Markery` okislitel`nogo stressa u paczientov s ostry`m infarktom miokarda s nealkogol`noj zhirovoj bolezn`yu pecheni [The markers of oxidative stress in patients with acute myocardial infarction with non-alcoholic fatty liver disease]. *Rossijskij kardiologicheskij zhurnal*. 2014; (7): 98-104. [Russian] doi: 10.15829/1560-4071-2014-7-98-104
4. Bulatova IA, Schekotova AP, Suzdaltseva KN, i dr. Superoksiddismutaza i glutationperoksidaza pri hronicheskom gepatite C i nealkogolnoy zhirovoy bolezni pecheni [Superoxide dismutase and glutathione peroxidase in chronic hepatitis C and non-alcoholic fatty liver disease]. *Fundamentalnyie issledovaniya*. 2014; 7(3): 455–9. [Russian]
5. Khukhli`na OS, Kuzminska OB, Danilishin TM, Grinyuk OYe, Kropiva VV. Rol` oksidativnogo stresu v patogenezi` progresuvannya nealkogol`nogo steatogepatitu za umov komorbi`dnosti` z i`shemi`chnoyu khvoroboyu serczya [The role of oxidative stress in the pathogenesis of progression of non-alcoholic steatohepatitis under conditions of comorbidity with coronary heart disease]. *Visnik Ukrayinskoyi medichnoyi stomatologi`chnoyi akademi`yi*. 2018; 4(64): 76-9. [Ukrainian]
6. Popov SS, Pashkov AN, Shulgin AK i dr. Aktivnost superoksiddismutazy. katalazy i soderzhaniye α-tokoferola v syvorotke krovi bolnykh sakharnym diabetom 2 tipa, oslozhnennym steatogepatitom, pri provedenii kombinirovannogo lecheniya s epifaminom [The activity of superoxide dismutase, catalase and the content of α-tocopherol in the blood serum of patients with type 2 diabetes mellitus, complicated by steatohepatitis, during the combined treatment with epifamin]. *Kurskiy nauchno-prakticheskiy sbornik «Chelovek i zdorovye».* 2014; 1: 92-7. [Russian]
7. Promenasheva TE, Kolesnichenko LS, Kozlova NM Rol` oksidativnogo stressa i sistemy` glutationa v patogeneze nealkogol`noj zhirovoj bolezni pecheni [The role of oxidative stress and glutathione in the pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease]. *Bulletin RSSC SB RAMS*. 2014; 5(99): 80-3. [Russian]
8. Shalimova AS Vpliv α-li`poyevoyi kisloti na oksidativnij stres u pacziyentiv z gipertonichnoyu khvoroboyu i czukrovim diabetom 2 tipu [Effect of α-lipoic acid on oxidative stress in patients with type 2 hypertension]. *Simejna mediczina*. 2013; 6(50): 116–9. [Ukrainian]
9. Weber D, Milkovic L, Bennett SJ, Griffiths HR, Zarkovic N, Grune T. Measurement of HNE-protein adducts in human plasma and serum by ELISA – Comparison of two primary antibodies. *Redox Biol*. 2013; 1(1): 226–33. PMID: 24024156. PMCID: PMC3757688. DOI: 10.1016/j.redox.2013.01.012
10. Al-Serri A, Anstee QM, Valenti L, Nobili V, Leathart JB, Dongiovanni P, et al. The SOD2 C47T polymorphism influences NAFLD fibrosis severity: evidence from casecontrol and intra-familial allele association studies. *J Hepatol*. 2012; 56(2): 448–54. PMID: 21756849. doi: 10.1016/j.jhep.2011.05.029
11. Targher G, Bertolini L, Rodella S, Lippi G, Zoppini G, Chonchol M. Relationship between kidney function and liver histology in subjects with nonalcoholic steatohepatitis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010; 5: 2166–71. PMID: 20724519. PMCID: PMC2994076. doi: 10.2215/CJN.05050610

УДК 159.944.4:616.36-003.826:616.12-008.331.1

ПОКАЗАТЕЛИ ОКСИДАТИВНОГО СТРЕССА И АНТИОКСИДАНТНОЙ АКТИВНОСТИ ПРИ КОМОРБИДНОСТИ НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ И АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

Просоленко К. А.

Резюме. Известно, что оксидативный стресс является одним из важнейших патогенетических механизмов сердечно-сосудистых заболеваний. Также общеизвестна его роль в развитии и прогрессировании хронических заболеваний печени и почек.

Цель исследования – изучить состояние перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени и ее коморбидностью с гипертонической болезнью или ренопаренхиматозной артериальной гипертензией, а также оценить основные факторы, влияющие на антиоксидантную защиту у этой категории больных.

Объектом исследования были 269 пациентов, из них с неалкогольной жировой болезнью печени – 60 пациентов, с ее коморбидностью с гипертонической болезнью – 121 пациент, с коморбидностью с ренопаренхиматозной артериальной гипертензией – 88 пациентов. Контрольную группу составили 20 здоровых лиц. Клиническое обследование больных включало оценку параметров объективного осмотра: в частности антропометрические данные и артериальное давление по стандартным методикам. Использовали ультразвуковой метод исследования (ультразвуковой сканер "GE", США). Биохимические показатели крови определялись по стандартным общепринятым методикам определяли уровни: аланинаминотрансферазы, уровни инсулина с определением индекса HOMA, общего холестерина, уровни адипонектина, концентрацию фактора некроза опухолей-α, скорости клубочковой фильтрации по формуле CKD-EPI. Состояние прооксидантной системы оценивалось по уровням диеновых конъюгат и малонового диальдегида, а состояние ферментативной системы антиоксидантной защиты - по активности супероксиддисмутазы.

Нами было выявлено значительное увеличение обоих показателей оксидативного стресса во всех трех группах по отношению к группе контроля (p<0,001). Кроме увеличения показателей перекисного окисления липидов, у исследованных больных было выявлено уменьшение супероксиддисмутазы. Наиболее существенным оно было в группе коморбидности с ренопаренхиматозной артериальной гипертензией - 25,15±3,28 ед/мг Hb мин. Было выявлено влияние показателей оксидативного стресса почти на все параметры, которые исследовались при неалкогольной жировой болезни печени и ее коморбидностью с артериальной гипертензией. Были зафиксированы различия, в первую очередь относительно показателей артериального давления, общего холестерина, индекса массы тела и скорости клубочковой фильтрации.

По данным двухфакторного дисперсионного анализа MANOVA было обнаружено существенное влияние фактора «неалкогольная жировая болезнь печени» и фактора «артериальная гипертензия» на каждый из трех показателей системы перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты (p <0,001).

Очень важным, на наш взгляд, является обнаруженный факт, что на показатели оксидативного стресса мощное влияние оказывает не только каждый фактор в отдельности, но и их взаимодействие. Наиболее мощное воздействие было обнаружено для показателя супероксиддисмутазы – F = 40,9 (p <0,001).

Процессы перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты нарушаются у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени. Коморбидность с гипертонической болезнью или ренопаренхиматозной артериальной гипертензией делает эти нарушения более выраженными, что может влиять как на возникновение, так и на течение этих заболеваний. Спектр значимых корреляционных связей различен между пациентами с изолированной неалкогольной жировой болезнью печени и ее коморбидностью, что может свидетельствовать о несколько различных патогенетических механизмах возникновения и прогрессирования этих заболеваний. При коморбидности неалкогольной жировой болезнью печени с гипертонической болезнью или ренопаренхиматозной артериальной гипертензией нарушения показателей перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты связаны с взаимоотягощающим влиянием этих нозологий.

Ключевые слова: оксидативный стресс, неалкогольная жировая болезнь печени, артериальная гипертензия.

UDC 159.944.4:616.36-003.826:616.12-008.331.1

Indicators of Oxidative Stress and Antioxidant Activity in the Comorbidity of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease and Arterial Hypertension

Prosolenko K. O.

Abstract. It is known that oxidative stress is one of the most important pathogenetic mechanisms of cardiovascular diseases. Its role in the development and progression of chronic liver and kidney diseases is also well known.

The purpose of the work was to study the state of lipid peroxidation and antioxidant protection in patients with non-alcoholic fatty liver disease and its comorbidity with essential hypertension or renoparenchymal arterial hypertension, as well as assess the main factors affecting antioxidant defense in this category of patients.

Material and methods. The object of the study was 269 patients, including 60 patients with non-alcoholic fatty liver disease, 121 patients with comorbidity and essential hypertension, 88 patients with comorbidity and renoparenchymal arterial hypertension. The control group consisted of 20 healthy individuals. Clinical examination of patients included an assessment of the objective examination parameters, in particular, anthropometric data and blood pressure according to standard methods. We used an ultrasonic research method (ultrasound scanner "GE", USA). Blood biochemical parameters were determined according to standard generally accepted methods: ALT, total cholesterol, insulin levels with the determination of the HOMA index, adiponectin levels, tumor necrosis factor-α concentration, glomerular filtration rate according to the CKD-EPI formula. The state of the prooxidant system was evaluated by the levels of diene conjugates and malondialdehyde, and the state of the enzymatic antioxidant defense system was assessed by the activity of superoxidedismutase.

Results and discussion. We found a significant increase in both indicators of oxidative stress in all three groups compared to the control group (p <0.001). In addition to an increase in lipid peroxidation, we observed a decrease in superoxidedismutase in the studied patients. It was most significant in the group of comorbidity with renoparenchymal arterial hypertension – 25.15 ± 3.28 U / mg Hb min. The influence of oxidative stress indicators on almost all parameters that were investigated in non-alcoholic fatty liver disease and its comorbidity with

arterial hypertension was revealed. Differences were recorded, mainly according to blood pressure, total cholesterol, body mass index and glomerular filtration rate.

According to analysis of variance MANOVA, a significant effect of the factor “non-alcoholic fatty liver disease” and the factor “arterial hypertension” on each of the three indicators of the lipid peroxidation system and antioxidant defense ($p < 0.001$) was found.

In our opinion, the fact that the indicators of oxidative stress are strongly influenced not only by each factor individually, but also by their interaction is very important. The most powerful effect was found for the indicator of superoxidedismutase - $F = 40.9$ ($p < 0.001$).

Conclusion. Thus, the processes of lipid peroxidation and antioxidant protection are disrupted in patients with non-alcoholic fatty liver disease. Comorbidity with essential hypertension or renoparenchymal arterial hypertension makes these disorders more pronounced, which can affect both the onset and course of these diseases. The spectrum of significant correlation is different between patients with isolated non-alcoholic fatty liver disease and its comorbidity, which may indicate several different pathogenetic mechanisms of the onset and progression of these diseases. When non-alcoholic fatty liver disease with essential hypertension or renoparenchymal arterial hypertension is comorbid, disturbances in lipid peroxidation and antioxidant defense are associated with the mutually beneficial effect of these nosologies.

Keywords: oxidative stress, non-alcoholic fatty liver disease, arterial hypertension.

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 03.08.2019 р.
Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs05.01.187
УДК 616.12/.14-005.8-008.6-083.94(477.87)(23)

Рішко М. В., Данча Н. Є., Чендей Т. В., Раточка Я. Г.

СТАН НАДАННЯ МЕДИЧНОЇ ДОПОМОГИ ПРИ ГОСТРОМУ КОРОНАРНОМУ СИНДРОМІ ЖИТЕЛЯМ ГІРСЬКИХ РЕГІОНІВ ЗАКАРПАТТЯ

ДВНЗ «Ужгородський національний університет», Україна

nikolettakonevych4@gmail.com

Мета роботи – вивчити ефективність надання медичної допомоги хворим з гострим коронарним синдромом в Закарпатській області, залежно від регіону проживання.

Результати обстеження 756 пацієнтів жителів гірських та рівнинних регіонів Закарпаття з задокументованим у первиних медичних документах діагнозом гострого коронарного синдрому.

Враховувалися дата і час першого медичного контакту і встановлення діагнозу, варіант реперфузійного лікування, вітальний статус на момент завершення події. Всіх пацієнтів відповідно до клінічного діагнозу при надходженні поділили на чотири групи: 1) пацієнти з гострим коронарним синдромом з елевацією сегмента ST на ЕКГ (STEMI); 2) пацієнти з ГІМ із зубцем Q (Q-IM); 3) пацієнти з гострим коронарним синдромом без елевації сегмента ST на ЕКГ (NSTEMI); 4) пацієнти з ГІМ без зубця Q (non-Q-MI). Пацієнти були поділені на 3 групи, в залежності від відстані транспортування до Закарпатського обласного клінічного кардіологічного диспансеру (ЗОККД). Першу групу складали пацієнти, відстань транспортування яких становила до 50 км, другу групу – 50-100 км та третю групу – більше 100 км.

Кількість випадків гострим коронарним синдромом в I групі становила 206 (59,2%), у II групі 96 (70%), у III групі - 94 (34,7%). Первинне коронарне втручання проведено 193 (55,4%) пацієнтам I групи, 71 (51,8%) пацієнту II групи та 90 (33,2%) пацієнтам III групи. Тромболітична терапія проводилася 3 (0,9%) пацієнтам I групи, 1 (0,73%) пацієнту II групи та 6 (2,21%) пацієнтам III групи. Медіана відстані транспортування до реперфузійного центру в I групі складала 5 км (міжквартильний розмах: 5-35), II групи – 83 (міжквартильний розмах 69,7 –98) км, III групи – 128 (міжквартильний розмах 111-164) км p >0,05. Медіана часу від першого медичного контакту до встановлення діагнозу становила – 30 хв для I групи, 17хв 30с для II групи, 30хв для III групи. p >0,05. Смертність серед пацієнтів 1 групи становила 0,86%, серед пацієнтів II групи – 13,13%, серед пацієнтів III групи – 13,65%. p<0,0001.

При проведенні первинного перкутанне коронарне втручання смертність хворих з гострим коронарним синдромом не залежить від регіону проживання. Чим далі по відстані від катетеризаційного центру, тим менше хворим виконується ургентне первинне перкутанне коронарне втручання, що пов'язано з запізнілою діагностикою гострим коронарним синдромом, а відповідно і несвоєчасним транспортуванням населення до катетеризаційної лабораторії. Госпітальна летальність значно знижується у хворих яким виконано ургентне первинне перкутанне коронарне втручання.

Ключові слова: гострий коронарний синдром, первинне коронарне втручання.

Зв'язок роботи з науковими роботами, планами, темами. Наукове дослідження виконано в рамках НДР «Регіональні особливості розповсюдження, клінічних проявів та ефективність лікування захворювань внутрішніх органів у хворих з різних висотних зон Закарпаття», № держ. реєстрації 0115U005285.

Вступ. За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, ішемічна хвороба серця (ІХС) посідає основне місце серед причин смертності дорослого населення у світі [1, 2, 3]. Упродовж останніх років у США та Євросоюзі смертність від ІХС значно знизилася, проте в країнах Східної Європи з низьким і середнім рівнем доходів такої тенденції не виявлено [1, 4, 5]. До основних і найнебезпечніших проявів ІХС відносять саме гострий коронарний синдром (ГКС) [1, 10], приблизно 20% випадків якого завершуються гострим інфарктом міокарда (ГІМ) [6, 7].

На даний час, не викликає сумніву те, що саме механічне відновлення прохідності інфарктзалежної артерії в максимально ранні строки дозволяє найбільш ефективно знизити госпітальну летальність і кардинально покращити віддалені результати пацієнтів з ГКС [8]. Однак, основна проблема

вже не у виборі методики відкриття артерії (ця методика уже визначена-первинна ПКВ), а в організації системи діагностики і доставки пацієнтів з ГКС в спеціалізовані клініки в максимально ранні строки від початку симптомів [8].

Географічні особливості Закарпатської області, створюють значні труднощі у транспортуванні пацієнтів з ГКС до реперфузійної лабораторії. Майже 80% площі області займає гірська місцевість,і лише 20%- рівнинна. Ексцентричне розташування обласного центру, складні природні та соціальні умови проживання населення гірських регіонів Українських Карпат, вимагають покращення соціально-економічного розвитку даного регіону, покращення надання медичної допомоги населенню з метою зниження рівня смертності та інвалідизації, зокрема від гострого коронарного синдрому.

Мета роботи – вивчити ефективність надання медичної допомоги хворим з гострим коронарним синдромом (ГКС) в Закарпатській області, залежно від регіону проживання.

Матеріал та методи дослідження. Обстежено 756 хворих з гострим коронарним синдромом (ГКС), жителів гірських та рівнинних регіонів Закарпаття. Критерієм включення пацієнтів в дослідження був задокументований у первинних медичних документах діагноз ГКС або ГІМ, верифікований відповідно до загальноприйнятих клінічних, електрокардіографічних критеріїв та біологічних маркерів некрозу міокарда. Враховувалися ідентифікаційні дані пацієнтів (дата народження, стать, місце проживання), дата й час першого медичного контакту і встановлення діагнозу, дата надходження й виписування зі стаціонару, варіант реперфузійного лікування (тромболітична терапія (ТЛТ) або первинне перкутанне коронарне втручання (ПКВ)), вітальний статус на момент завершення події, критерії діагнозу ГКС/ГІМ [9].

Всіх пацієнтів відповідно до клінічного діагнозу при надходженні поділили на чотири групи): 1) пацієнти з ГКС з елевацією сегмента ST на ЕКГ (STEMI); 2) пацієнти з ГІМ із зубцем Q (Q-IM); 3) пацієнти з ГКС без елевації сегмента ST на ЕКГ (NSTEMI); 4) пацієнти з ГІМ без зубця Q (non-Q-MI).

Для потреб аналізу пацієнти були поділені на 3 групи, в залежності від відстані транспортування до Закарпатського обласного клінічного кардіологічного диспансеру (ЗОККД). Першу групу складали пацієнти, відстань транспортування яких становила до 50 км, другу групу - 50-100 км та третю групу-більше 100 км.

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. Усі пацієнти або їхні законні представники давали письмову згоду на обробку персональних даних.

Збирання та аналіз даних координували Закарпатський обласний клінічний кардіологічний диспансер (відділення рентген-ендоваскулярної хірургії) та Ужгородський національний університет (кафедра госпітальної терапії). Статистичний аналіз проводили за допомогою програмного забезпечення Exel. Нормальність розподілу визначали за критерієм Ліллієфорса. Відмінності між групами за нормального розподілу варіант оцінювали за допомогою t-критерію, відмінності між групами за розподілу, що відрізняється від нормального, оцінювали за допомогою U-критерію Манна-Уїтні. Відмінності між групами для альтернативних варіант оцінювали за допомогою z-тесту, також розраховували відносний ризик та його 95 % довірчі інтервали (ДІ). Відмінності вважали статистично значущими при $p<0,05$.

Результати дослідження. Проаналізовано дані 756 пацієнтів з гострим коронарним синдромом. В дослідженні зафіксовано випадки різних форм ГКС, переважно STEMI та Q-IM (відповідно 357 (47,22%) та 219 (28,97%); **рис. 1**). Кількість пацієнтів I групи становила-348 (46,03%) особи; II групи -137 (18,12%) особи; III групи - 271 (35,85%) особи. У всіх групах переважали чоловіки: I група 209 (60,05%) чоловіків, проти 139 (39,94%) жінок; II група 89 (64,96%) чоловіків, проти 48 (35,03%) жінок; III група - 196 (72,32%) чоловіків, проти 75 (27,67%) жінок. Пацієнти істотно не відрізнялися за віком: медіана віку пацієнтів, відстань транспортування до реперфузійного центру яких становила до 50 км складав 66 (58-74) років; пацієнтів, відстань транспортування яких становила 50-100 км – 62 (54-69) років; пацієнтів, відстань транспортування яких становила більше 100 км – 62 (54-70) років ($p>0,05$).

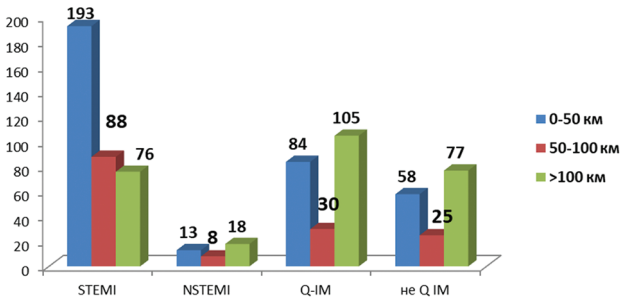


Рис. 1. Розподіл різних форм ГКС за групами

Відсоток гірських жителів у I групі становив 0,287%, у II групі – 5,109%, та істотно переважав в III групі – 35,79 % (p<0,001). Медіана відстані транспортування до реперфузійного центру в I групі складала 5км (міжквартильний розмах: 5-35), II групи – 83 (міжквартильний розмах 69,7-98) км, III групи – 128 (міжквартильний розмах 111-164)км p >0,05.

Загальна кількість пацієнтів з ЦД II типу складала 145(19,18%) осіб (I група – 61 (17,52%), II група – 31 (22,63%), III група – 53 (19,56%) відповідно) p >0,05.

Медіана часу від першого медичного контакту до встановлення діагнозу становила – 30 хв для I групи, 17хв 30с для II групи, 30хв для III групи p>0,05. ПКВ проведено у 354 пацієнтів (46,8% від всіх ГКС), тромболітичну терапію – у 10 (1,32%) пацієнтів. Кількість пацієнтів, яким проведено ПКВ, кількість випадків смерті і загальна кількість випадків ГКС по 3 групам наведені на **рис. 2**. Смертність серед пацієнтів 1 групи становила 0,86%, серед пацієнтів II групи-13,13%, серед пацієнтів III групи – 13,65%. p<0,0001.

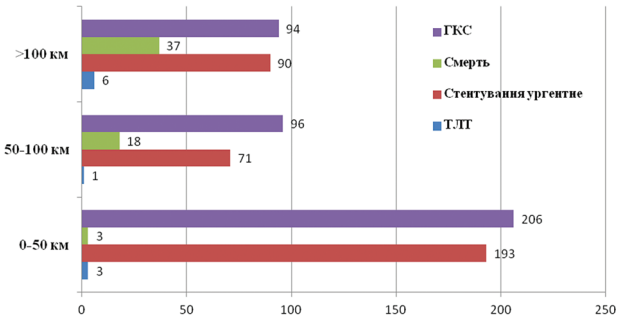


Рис. 2. Залежність кінцевих точок та видів лікування у жителів Закарпаття в залежності від віддаленості від катетеризаційної лабораторії

Окремо було проведено субаналіз пацієнтів, що були доставлені в Закарпатський обласний клінічний кардіологічний диспансер (ЗОККД) в межах реперфузійного вікна (**табл. 1**).

Медіана часу від початку симптомів до госпіталізації складала 2 год 35 хв для I групи пацієнтів, 16 год 15 хв для II групи пацієнтів, 10 год 25 хв для III групи пацієнтів відповідно. Медіана часу від початку симптомів до першого медичного контакту складала 0,5 год для I групи пацієнтів, 13 год 15 хв для II групи пацієнтів, 0,5 год для III групи пацієнтів відповідно. Медіана часу від першого медичного контакту до встановлення діагнозу складала 0,5 год для I групи пацієнтів, 12 год 30 хв для II групи пацієнтів, 1год для III групи пацієнтів відповідно.

Всім пацієнтам було проведено ургентне первинне перкутанне коронарне втручання (ПКВ)

Таблиця 1 – Характеристика пацієнтів, які були доставлені в ЗОККД в межах реперфузійного вікна

Групи пацієнтів, кількість хворих	0-50 км n=183	50-100 км n=68	>100 км n=79
Чоловіки, %	65,57	66,17	81,01
Жінки, %	34,4	33,82	18,98
Вік (медіана)	64 (54-72)	61 (53,75-68)	64 (54,5-70)
ЦД II тип, %	15,84	29,4	22,78*
Без ЦД II типу, %	84,25	48 (70,58%)	77,21
Гірські жителі, %	0,54	5,88	44,30**
Рівнинні жителі, %	99,45	94,11	55,69
Відстань (медіана, км)	12,9 (5-41)	69,7 (68,15-85)	135 (116-176)
STEMI ,%	94,5	98,52	97,46
NSTEMI, %	5,46	1,47	2,53

Примітки: *p<0,0001 у порівнянні з групою I;
** p<0,0001 у порівнянні з групою I.

(183 пацієнтам I групи, 68 пацієнтам II групи, 79 пацієнтам III групи), тромболітичну терапія проведено 3 пацієнтам I групи (1,63%), жодному пацієнту II групи (0%) та 4 пацієнтам III групи (5,06%).

Смертність серед усіх пацієнтів з ГКС становила 0 (0%) серед пацієнтів I групи, 1 (1,47%) серед пацієнтів II групи, 1 (1,26%) серед пацієнтів III групи.

Обговорення отриманих результатів. Результати дослідження вказують, що відсоток пацієнтів з діагнозом STEMI більший серед пацієнтів I групи у порівнянні з пацієнтами III групи (55,46% проти 28,04%) p<0,0001, 95%ДІ 17,1-36,9). Це може свідчити про недостатнє виявлення ГКС з елевацією сегменту ST у віддалених регіонах Закарпаття.

Первинна ПКВ проводилася більшому відсотку пацієнтів I групи у порівнянні з пацієнтами III групи (55,46% проти 33,21%) p=0,0163 (95% ДІ 1,05-1,6). Між пацієнтами II і I групи не було різниці по частоті проведення первинного ПКВ (55,46% проти 51,82%) p>0,05. Пацієнти з віддалених гірських регіонів рідше отримують первинне ПКВ з приводу STEMI.

Аналіз смертності показав, що відносний ризик смертності на 93 % є нижчим в когорті пацієнтів відстань транспортування яких до реперфузійного центру склала до 50 км-3 (0,86%), порівняно з пацієнтами відстань транспортування яких становить 50-100 км-18 (13,13%) p<0,0001, 95% ДІ 0,02-0,22%, та на 94% нижчий порівняно з пацієнтами відстань транспортування яких становила більше 100 км – 37 (13,65) p<0,0001, 95%ДІ 0,02-0,2. Збільшення відстані транспортування до реперфузійного центру асоціюється зі значним збільшенням смертності; результати не суперечать результатам дослідження GRACE [11].

При порівнянні пацієнтів, що були доставлені в ЗОККД в межах реперфузійного вікна і яким було

виконано ургентне первинне ПКВ із загальною когортою пацієнтів, відсоток смертності у пацієнтів з проведеним первинним ПКВ був значно нижчим у всіх групах:

I група 0% проти 0,86%, II група 1,47% проти 13,13%, III група 1,26% проти 13,65%, p=0,0021 95% ДІ 5,6-17,5. Отже, проведення ургентного первинного ПКВ при ГКС асоціюється зі зниженням смертності незалежно від регіону проживання [9].

Висновки

1. При проведенні первинного ПКВ смертність хворих з гострим коронарним синдромом не залежить від регіону проживання (гірське, рівнинне населення).
2. Чим далі по відстані від катетеризаційного центру, тим менше хворим виконується ургентне первинне ПКВ, що пов'язано з запізнілою діагностикою ГКС, а відповідно і несвоєчасним транспортуванням населення до катетеризаційної лабораторії. Таким чином, катетеризаційні центри мають бути розташовані максимально наближено, щоб доставка хворого займала найменше часу.
3. Госпітальна летальність значно знижується у хворих яким виконано ургентне первинне ПКВ порівняно з хворими яким не виконано ургентне первинне ПКВ.

Перспективи подальших досліджень: Подальше дослідження особливостей надання медичної допомоги жителям різних регіонів Закарпаття з метою надання своєчасного та ефективного лікування.

References

1. Kiyk HY. *Features of clinical course and cellular mechanisms of myocardial lesion in acute coronary syndrome in combination with type 2 diabetes.* Abstr. PhDr. (Med.). Lviv: Danylo Halytskyi National University of Lviv; 2017. 153 p. [Ukrainian]
2. Kornatskyi VM, Dorogiy AP, Manoylenko TS. *Cardiovascular morbidity in Ukraine and recommendations for improving health in today's environment. Analytical and statistical manual*. Kiev; 2012. 117. p [Ukrainian]
3. Kovalenko VM, Kornatskyi VM. *Diseases of the circulatory system as a medical and social and socio-political problem. Analytical and statistical manual.* Kiev; 2014. 279p. [Ukrainian]
4. Jernberg T, Hasvold P, Henriksson M, Hjelm H, Thuresson M, Janzon M. Cardiovascular risk in post-myocardial infarction patients: nationwide real world data demonstrate the importance of a long-term perspective. *Eur Heart J.* 2015; 36(19): 1163-70. PMID: 25586123. doi: 10.1093/eurheartj/ehu505
5. Roth GA, Huffman MD, Moran AE, Feigin V, Mensah GA, Naghav M, et al. Global and regional patterns in cardiovascular mortality from 1990 to 2013. *Circulation.* 2015; 132: 1667–78. PMID: 26503749. Doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.008720
6. Horbas IM. Epidemiology of risk factors for cardiovascular disease in a rural population. *Health of Ukraine*. 2008; 5(1): 56-5.
7. American Heart Association. Older Americans and cardiovascular diseases statistics. Available from: http://www.americanheart.org/presenter
8. Sokolov MY, Azizov VB, Antonyk IV, Baranenko AV, Barskiy AN, Basatskiy AV, et al. Register of percutaneous coronary interventions: comparative analysis, reperfusion therapy in Ukraine, Servey PCI. *Heart and Vessels*. 2015; 3: 93-115. [Russian]
9. Chendey TV, Ratochka YaH, Lohoyda VV. Acute coronary syndrome registry in Transcarpathia: first results. *Heart and Vessels*. 2017; 2: 37-45. [Ukrainian]
10. Fox KA, Eagle KA, Gore JM, Steg PG, Anderson FA, & GRACE and GRACE2 Investigators. The global registry of acute coronary events, 1999 to 2009–GRACE. *Heart.* 2009; 96(14): 1095-101. PMID: 20511625. doi: 10.1136/hrt.2009.190827
11. Goldberg RJ, Spencer FA, Fox KA, Brieger D, Steg G, Gurfinkel E, et al. Prehospital delay in patients with acute coronary syndromes (from the Global Registry of Acute Coronary Events). Am. J. Cardiol. 2009; 103: 598-603. doi.org/10.1016/j.amjcard.2008.10.038

УДК 616.12/.14-005.8-008.6-083.94(477.87)(23)

СОСТОЯНИЕ ОКАЗАНИЯ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ ПРИ ОСТРОМ КОРОНАРНОМ СИНДРОМЕ ЖИТЕЛЯМ ГОРНЫХ РЕГИОНОВ ЗАКАРПАТЬЯ

Ришко М. В., Данча Н. Е., Чендей Т. В., Раточка Я. Г.

Резюме. *Цель работы* – изучить эффективность оказания медицинской помощи больным с острым коронарным синдромом в Закарпатской области, в зависимости от региона проживания.

Результаты обследования 756 пациентов жителей горных и равнинных регионов Закарпатья с задокументированным в первичных медицинских документах диагнозом острого коронарного синдрома. Учитывались дата и время первого медицинского контакта и постановки диагноза, вариант реперфузионного лечения, жизненный статус на момент завершения события. Всех пациентов в соответствии с клиническим диагнозом при поступлении поделили на четыре группы: 1) пациенты с острым коронарным синдромом

с элевацией сегмента ST на ЭКГ (STEMI); 2) пациенты с ОИМ с зубцом Q (Q-IM); 3) пациенты с острым коронарным синдромом без подъемов сегмента ST на ЭКГ (NSTEMI); 4) пациенты с ОИМ без зубца Q (non-Q-MI). Пациенты были разделены на 3 группы, в зависимости от расстояния транспортировки к Закарпатскому областному клиническому кардиологическому диспансеру. Первую группу составляли пациенты, расстояние транспортировки которых составляла до 50 км, вторую группу – 50-100 км и третью группу – более 100 км. Количество случаев острого коронарного синдрома в первой группе составила 206 (59,2%), во II группе 96 (70%), в III группе – 94 (34,7%). Первичное коронарное вмешательство проведено 193 (55,4%) пациентам I группы, 71 (51,8%) пациенту II группы и 90 (33,2%) пациентам III группы. Тромболитическая терапия проводилась 3 (0,9%) пациентам I группы, 1 (0,73%) пациенту II группы и 6 (2,21%) пациентам III группы. Медиана расстояния транспортировки к реперфузионного центра в первой группе составляла 5 км (межквартильний размах: 5-35), II группы – 83 (межквартильний размах 69,7-98) км, III группы – 128 (межквартильний размах 111-164) км p>0,05. Медиана времени от первого медицинского контакта до установления диагноза становила – 30 мин для I группы, 17 мин 30 с для II группы, 30 мин для III группы (p> 0,05). Смертность среди пациентов 1 группы составила 0,86%, среди пациентов II группы – 13,13%, среди пациентов ИИИ группы – 13,65% (p <0,0001). При проведении первичного коронарного вмешательства смертность больных с острым коронарным синдромом не зависит от региона проживания. Чем дальше по расстоянию от катетеризационного центра, тем меньше больным выполняется ургентное первичное коронарное вмешательство, что связано с запоздалой диагностикой острого коронарного синдрома, а соответственно и несвоевременной транспортировкой населения в катетеризационную лабораторию. Госпитальная летальность значительно снижается у больных, которым выполнено ургентное первичное коронарное вмешательство.

Ключевые слова: острый коронарный синдром, первичное коронарное вмешательство.

UDC 616.12/.14-005.8-008.6-083.94(477.87)(23)

The State of Medical Assistance for Acute Coronary Syndrome in the Inhabitants of the Transcarpathian Mountain Regions

Rishko M. V., Dancha N. Y., Chendey T. V., Ratochka Ya. H.

The purpose of the study was to study the effectiveness of providing medical care to patients with acute coronary syndrome in the Transcarpathian region, depending on the region of residence.

Material and methods. Survey results of 756 patients in Transcarpathian mountain and plain regions with a diagnosis of acute coronary syndrome documented in primary medical records. The date and time of the first medical contact and diagnosis, reperfusion treatment, and convalescent status at the time of the event were considered. All patients according to clinical diagnosis at admission were divided into four groups: 1) patients with acute coronary syndrome with ST segment elevation on ECG (STEMI); 2) GIM patients with Q tooth (Q-IM); 3) patients with acute coronary syndrome without ST segment elevation on ECG (NSTEMI); 4) patients with GIM without Q tooth (non-Q-MI). Patients were divided into 3 groups, depending on the transportation distance to the Transcarpathian Regional Clinical Cardiac Dispensary. The first group consisted of patients whose transport distance was up to 50 km, the second group was with 50-100 km distance and the third group had more than 100 km distance.

Results and discussion. The number of acute coronary syndrome cases in group I was 206 (59.2%), in group II it was 96 (70%), in group III it was 94 (34.7%). Primary coronary intervention was performed in 193 (55.4%) patients in group I, 71 (51.8%) in group II patients, and 90 (33.2%) in group III patients. Thrombolytic therapy was performed in 3 (0.9%) patients in group I, 1 (0.73%) in group II patients and 6 (2.21%) in group III patients. The median transport distance to the reperfusion center in group I was 5 km (interquartile range: 5-35), group II-83 (interquartile range 69.7-98) km, group III-128 (interquartile range 111-164) km, p> 0.05. The median time from the first medical contact to diagnosis was 30 min for group I, 17 min 30 s for group II, 30 min for group III, p >0.05. Mortality among patients in group 1 was 0.86%, among patients in group II it was 13.13%, among patients in group III it was 13.65%, p<0.0001.

Conclusion. In primary coronary intervention, mortality of patients with acute coronary syndrome depended on the region of residence. The farther the distance from the catheterization center, the less patients undergo urgent primary coronary intervention, which is associated with delayed diagnosis of acute coronary syndrome and, accordingly, untimely transportation of the population to the catheterization laboratory. Hospital mortality is significantly reduced in patients undergoing urgent primary coronary intervention.

Keywords: acute coronary syndrome, primary coronary intervention.

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 02.08.2019 р.
Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs05.01.192
УДК 616.36-003.826:616.379-008.64:616.345-008.87:616-008.9

Сірчак Є. С., Грига В. І., Петричко О. І., Олексик О. Т., Пічкар Й. І.

ДИСФУНКЦІЯ ЕНДОТЕЛІЮ ТА ДИСБІОЗ КИШЕЧНИКА У ХВОРИХ НА НЕАЛКОГОЛЬНИЙ СТЕАТОГЕПАТИТ ТА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 2 ТИПУ

ДВНЗ «Ужгородський національний університет», Україна

sirchakliza777@gmail.com

Широко вивчається роль ендотелій-залежних факторів, а також порушень мікробіоценозу кишечника у патогенезі багатьох хронічних захворювань печінки, але не з'ясованим залишається вплив дисфункції ендотелію на прогресування судинних уражень у хворих на неалкогольний стеатогепатит та цукровий діабет 2 типу.

Мета дослідження – дослідити вираженість дисфункції ендотелію та дисбіоз товстої кишки у хворих на неалкогольний стеатогепатит та цукровий діабет 2 типу.

Обстежено 52 хворих на неалкогольний стеатогепатит та цукровий діабет 2 типу. Всім пацієнтам проведено загальноклінічні методи дослідження, а також визначено якісний і кількісний склад мікрофлори товстої кишки та показники дисфункції ендотелію (фактор фон Віллебранда, ендотелін-1), ендотелійзалежна та ендотелійнезалежна вазодилатації).

У всіх обстеженого хворого на неалкогольний стеатогепатит та цукровий діабет 2 типу виявлено дисбіотичні зміни у товстій кишці. При цьому, аналіз ступенів важкості дисбіотичних змін у обстежених хворих вказує дисбіоз переважно III і II ступенів (у 57,7 % і у 23,1 % хворих відповідно). Дисбіоз I ступеня встановлено у 15,4 % пацієнтів, і лише у 3,8 % випадків виявлено дисбіоз IV ступені. Також встановлено наявність дисфункції ендотелію у хворих на неалкогольний стеатогепатит та цукровий діабет 2 типу, що проявилося зменшенням ендотелійзалежна та ендотелійнезалежна вазодилатації, а також збільшенням рівнів фактору фон Віллебранда та ендотелін-1 у сироватці крові у порівнянні з контрольною групою. Кореляційний аналіз вказує на залежність між показниками дисфункції ендотелію та ступенем вираженості дисбіозу товстої кишки у хворих на неалкогольний стеатогепатит та цукровий діабет 2 типу. При цьому, дисбіоз III ступені корелює із всіма лабораторно-інструментальними показниками дисфункції ендотелію. У хворих на неалкогольний стеатогепатит та цукровий діабет 2 типу при II ст. дисбіозу товстої кишки виявлено сильну кореляційну залежність між вираженістю ендотелійнезалежної вазодилатації ($r=0,94$; $p<0,01$), фактор фон Віллебранда ($r=0,84$; $p<0,01$), а рівнем ендотелін-1 ($r=0,92$; $p<0,01$). У хворих з дисбіозом товстої кишки IV ст. кореляційну залежність встановити не вдалось, а серед хворих з дисбіозом I ст. негативна кореляційна залежність мала місце з рівнем фактору фон Віллебранда ($r= -0,76$; $p<0,05$) та ендотелін-1 ($r= -0,68$; $p<0,05$).

У хворих на неалкогольний стеатогепатит та цукровий діабет 2 типу встановлено дисбіоз товстої кишки переважно III та II ступенів. Дисфункція ендотелію у хворих на неалкогольний стеатогепатит та цукровий діабет 2 типу проявляється зменшенням показників ендотелійзалежної та ендотелійнезалежної вазодилатації, а також збільшенням лабораторних маркерів дисфункції ендотелію (фактор фон Віллебранда та ендотелін-1). Виявлено пряму залежність між ступенем дисбіозу товстої кишки та вираженістю прогресування показників дисфункції ендотелію у хворих на неалкогольний стеатогепатит та цукровий діабет 2 типу.

Ключові слова: неалкогольний стеатогепатит, цукровий діабет 2 типу, дисбіоз товстої кишки, дисфункція ендотелію.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Наукове дослідження виконано в рамках НДР №851 «Механізми формування ускладнень при захворюваннях печінки і підшлункової залози, методи їх лікування та профілактики», № державної реєстрації 0115U001103.

Вступ. Згідно з сучасними уявленнями, ендотелій – не просто напівпроникна мембрана, що вистилає внутрішню поверхню судин, а дифузно розсіяний усіма тканинами активний ендокринний орган, найбільший в організмі (в тілі людини середньої маси міститься близько одного трильйона ендотеліоцитів – 1,8 кг), здатний до безперервної

продукції біологічно активних речовин. Однією з основних функцій ендотелію є збалансоване виділення регуляторних субстанцій, що визначають цілісну роботу системи кровообігу [1].

Високоспецифічними маркерами дисфункції ендотелію (ДЕ) є десквамовані ендотеліоцити, NO, ендотелін-1 (ЕТ-1) і фактор фон Віллебранда (ффВ). Деякі фактори постійно синтезуються в ендотелії й виділяються в кров у базолатеральному напрямку, наприклад, NO, синтез якого при ДЕ порушується, що веде до зниження його концентрації в плазмі крові [2]. Інші фактори накопичуються в ендотелії й виділяються з нього при стимуляції або пошкодженні, зокрема ффВ. Окремі фактори, до яких належить ЕТ-1, у нормі практично не синтезуються, але їх вміст різко збільшується при стимуляції ендотелія [3].

Дослідження мікробіому і його впливу на стан здоров'я і на розвиток захворювань визнано одним із 10 найбільших досягнень XXI століття [4]. У здорових людей мікробіота кишечника дуже різноманітна, оскільки її мінливість у гастроінтестинальному тракті залежить від багатьох факторів, включно з генетичними, фізіологічними, психологічними та екологічними детермінантами [5], а зумовлена віковими особливостями.

Мікробіота кишечника виконує багато функцій, спрямованих на підтримання стабільності та рівноваги в організмі. Функціонально кишкова мікробіота відіграє важливу роль у перетравлюванні поживних речовин, біодоступності лікарських засобів, виробленні коротколанцюгових жирних кислот (КЛЖК), імунних медіаторів, у продукції метаболітів та модуляції експресії генів [6,7]. Бактерії кишечника здатні виробляти активні метаболіти, що необхідні для різних систем організму людини. Мікрофлора продукує величезну кількість метаболітів, ендогенних нейротрансмітерів, а також різних біологічно активних речовин. Кишкова мікрофлора має величезний метаболічний потенціал і здійснює сотні біохімічних процесів в організмі. У підтримці гомеостазу кишкова мікрофлора не поступається жодному життєво важливому органу в організмі [8].

Широко вивчається роль ендотелій-залежних факторів, а також порушень мікробіоценозу кишечника у патогенезі багатьох хронічних захворювань печінки, але не з'ясованим залишається вплив ДЕ на прогресування судинних уражень у хворих на НАСГ та ЦД 2 типу.

Мета дослідження – дослідити вираженість дисфункції ендотелію та дисбіоз товстої кишки у хворих на неалкогольний стеатогепатит та цукровий діабет 2 типу.

Матеріал та методи дослідження. Обстежено 52 хворих на НАСГ та ЦД 2 типу, які перебували на стаціонарному лікуванні в гастроентерологічному та ендокринологічному відділеннях Закарпатської обласної клінічної лікарні ім. А. Новака м. Ужгород за 2016-2019 рр.

Всі дослідження були проведені за згодою пацієнтів, а методика їх проведення відповідала Гельсінській декларації 1975 р. і її перегляду 1983 р., Конвенції Європи про захист прав людей і законодавчих органів України. Кожен пацієнт підписував інформовану згоду на участь у дослідженні, і вжиті всі заходи для забезпечення анонімності пацієнтів.

Хворі були віком від 29 до 62 років, середній вік становив 48,3±5,7 років; чоловіків було 29 (55,8 %), жінок - 23 (44,2 %).

Контрольну групу склало 20 практично здорових осіб у віці від 24 до 64 років, середній вік становив 47,6±5,8 років. Чоловіків було 12 (60,0%), жінок - 8 (40,0%).

Обстеженим хворим проведено загальноклінічні, антропометричні, лабораторно-інструментальні методи дослідження. Для верифікації діагнозу звертали увагу на характер скарг, анамнез захворювання. При антропометричному дослідженні визначали зріст, вагу, обвід талії, а також розраховували індекс маси тіла (ІМТ).

Всім хворим виконано ультразвукове дослідження органів черевної порожнини за загальноприйнятою методикою. У сироватці крові проведено стандартні загальні та біохімічні дослідження для визначення функціонального стану печінки, показників ліпідного та вуглеводного обмінів (глюкози, інсуліну, глікозильованого гемоглобіну (HbA1c,%), а також проведено детальне дослідження крові з акцентом на визначення основних гемореологічних і гемостатичних показників,

Надання медичної допомоги хворим на НАСГ та ЦД 2 типу проводили згідно з клінічними протоколами лікування МОЗ України та локальних протоколів. Діагноз НАЖХП, а саме – НАСГ встановлено відповідно до критеріїв уніфікованого клінічного протоколу (наказ МОЗ України від 06.11.2014 р. № 826) та клінічних рекомендацій EASL-EASD-EASO по діагностиці та лікуванню НАЖХП [9]. Ступінь ураження печінки розраховано з використанням сурогатних маркерів фіброзу за допомогою онлайн-калькуляторів: NAFLD fibrosis score (NFS), Fibrosis 4 calculator (FIB-4), Фібротест. Діагноз ЦД 2 типу встановлено згідно рекомендацій International Diabetes Federation (IDF, 2005 р.), а саме визначення рівня глюкози у сироватці крові та через 2 години після вуглеводного навантаження, що проводилося за допомогою глюкозооксидантного методу. Ступінь важкості діабету оцінювали за рівнем HbA-1c, який визначали за допомогою хромогенного аналізу на апараті Sysmex 560 (Японія) із використанням реактивів фірми Siemens.

Ультразвукове дуплексне сканування плечової артерії (ПА) виконувалося на апараті HDI–1500 (США), з використанням імпульсно-хвильового доплерівського датчика 2,5 мГц і 5-10 мГц - „Zonarae" (США). Ендотелійзалежну вазодилатацію (ЕЗВД) ПА вивчали по методу, запропонованому D. Celermajer. Дослідження проводили в режимі двомірного сканування з синхронним записом електрокардіограми (ЕКГ); діаметр ПА вимірювали у фазу діастоли у В-режимі, в доплер-режимі оцінювали зміну швидкості кровотоку до і під час проби з реактивною гіперемією. Стимулом ЕЗВД була реактивна гіперемія, що створюється манжетою, накладеною на ділянку дистальніше проведеного дослідження. Діаметр ПА вимірювали у стані спокою (через 10-15 хв. відпочинку). У манжеті створювали тиск 200-300 мм.рт.ст. на 5 хв., після чого тиск усували, діаметр і швидкість кровотоку вимірювали відразу після зняття манжети протягом 5 хвилин з інтервалом в 30 секунд. Збільшення діаметру ПА через 60-90 секунд на тлі реактивної гіперемії на 10% і більше вважали нормальною реакцією. Менший ступінь дилатації або вазоконстрикцію оцінювали як патологічну реакцію.

Після відновлення діаметру ПА через 15 хв. хворі приймали 0,5 мг нітрогліцерину сублінгвально. У даній методиці нітрогліцерин використовували як ендотелійнезалежний (ЕНВД) стимул, що викликає релаксацію периферичних судин. Вимірювання повторювали через 2 і 5 хв. після прийому нітрогліцерину. Реакцію на посилення кровотоку розраховували як різницю діаметру на тлі реактивної гіперемії і початкового, реакцію на нітрогліцерин – як різницю діаметру на 2-й хвилині після прийому нітрогліцерину і початкового. Нормальною реакцією ПА умовно прийнято рахувати її розширення на тлі реактивної гіперемії на 10% і більш від початкового діаметру. Менший ступінь вазодилатації або вазоконстрикція вважається патологічною реакцією. ДЕ верифікувалась при розширенні судини на реактивну гіперемію достовірно менше, ніж на прийом нітратів [10].

Всім обстеженим хворим проведено визначення рівня фактору фон Віллебранда (ффВ), як одного із лабораторних маркерів ДЕ (за допомогою хромогенного аналізу на апараті Sysmex 560 (Японія), використовуючи реактиви фірми Siemens), а також сироватці крові методом імуноферментного аналізу визначено активність ендотеліну 1 (ЕТ-1) з використанням тест-систем фірми «Biomedica» (Австрія).

Дослідження якісного і кількісного складу мікрофлори товстої кишки (ТК) проводили методом посіву десятикратних розведень (10^{-1}-10^{-9}) фекалій на стандартний набір селективних і диференційно-діагностичних поживних середовищ для виділення аеробних і анаеробних мікроорганізмів. Ступінь ТК оцінювали за класифікацією Куваєвої І. Б., Ладодо К. С. (1991 р.).

Аналіз і обробка результатів обстежених хворих здійснювалася за допомогою комп'ютерної програми Statistics for Windows v.10.0 (StatSoft Inc, USA) з використанням параметричних і непараметричних методів оцінки отриманих результатів.

Результати дослідження. Групу обстежених склали хворі на НАСГ на ЦД 2 типу середньої ступені важності (субкомпенсований вуглеводний обмін), які харктеризувалися відносно хорошим самопочуттям, відсутністю гіпоглікемічних реакцій, рівнем глюкози в крові натще до 8,5 ммоль/л, після їжі – до 10 ммоль/л, HbA1c – не вище 9 %.

Результати антропометричного дослідження вказують на порушення індексу маси тіла у переважної більшості обстежених пацієнті, а саме - ожиріння I та II ступенів (у 42,3 % та у 15,4 % обстежених відповідно), а також надмірну вагу – у 32,7 % хворих, і лише у 9,6 % хворих встановлено нормальна вага.

Аналіз мікробного складу фекалій у обстежених хворих на НАСГ та ЦД 2 типу вказує на змінами в кількісному і якісному складі мікрофлори ТК, що проявляється зниженням рівня представників анаеробної флори (біфідобактерій нижче 10^7, а також лактобактерій нижче 10^6), а також підвищенням кількості представників патогенної мікрофлори. Результати наведені у **таблиці 1**.

У обстежених хворих на НАСГ та ЦД 2 типу діагностовано підвищення кількості *Klebsiella* (до 3,71±0,22 lg КОЕ/г), *Proteus* (до 2,65±0,19 lg КОЕ/г), *Clostridium* (до 5,23±0,09 lg КОЕ/г), патогенних *Staphylococcus* (до 4,82±0,10 lg КОЕ/г), а також грибів роду *Candida* (до 4,07±0,11 lg КОЕ/г).

Слід зауважити, що всіх обстеженого хворого на НАСГ та ЦД 2 типу виявлено дисбіотичні зміни у ТК. При цьому, аналіз ступенів важкості дисбіотичних змін у обстежених хворих вказує дисбіоз переважно III і II ступенів (у 57,7 % і у 23,1 % хворих відповідно). Дисбіоз I ступеня встановлено у 15,4 % пацієнтів, і лише у 3,8 % випадків виявлено дисбіоз IV ступені (**рис. 1**).

Аналізуючи лабораторно-інструментальні показники встановлено наявність ДЕ у хворих на НАСГ та ЦД 2 типу, що проявилося зменшенням ЕЗВД та ЕНВД, а також збільшенням рівнів ффВ та ЕТ-1 у сироватці крові у порівнянні з контрольною групою (**табл. 2, 3**).

При допплерографічному обстеженні у хворих на НАСГ та ЦД 2 типу виявили достовірне зменшення діаметра ПА порівняно з показниками контрольної групи. Також визначали гіперергічну реакцію у відповідь на оклюзію – приріст діаметра ПА (**табл. 3**).

Таблиця 1 – Зміни кількісного та якісного склад мікрофлори ТК у обстежених хворих та контрольної контрольної групи

Показник	Обстежені	
	Контрольна група (n=20)	Хворі на НАСГ та ЦД 2 типу (n=52)
Bifidobacterium:		
частота (%)	100,0	80,8*
lg КОЕ/г	8,61±0,13	6,08±0,11*
Lactobacillus:		
частота (%)	100,0	82,7
lg КОЕ/г	6,84±0,15	5,06±0,128
Escherichia:		
частота (%)	100,0	90,4
lg КОЕ/г	7,95±0,08	6,01±0,16*
Enterococcus:		
частота (%)	100,0	44,2**
lg КОЕ/г	7,55±0,22	5,44±0,15**
Enterobacter:		
частота (%)	7,55±0,22	40,3*
lg КОЕ/г	1,13±0,09	3,10±0,19**
Citrobacter:		
частота (%)	45,0	26,9*
lg КОЕ/г	1,45±0,07	2,79±0,07*
Staphylococcus:		
частота (%)	35,0	51,9*
lg КОЕ/г	3,23±0,11	4,82±0,10*
Klebsiella:		
частота (%)	20,0	51,9*
lg КОЕ/г	1,07±0,07	3,71±0,22**
Clostridium:		
частота (%)	15,0	42,3**
lg КОЕ/г	4,22±0,19	5,23±0,09*
Proteus:		
частота (%)	10,0	36,5**
lg КОЕ/г	20,33±0,08	2,65±0,19**
Candida:	Контрольна група 10,0% (3,26±0,08)	
частота (%)	10,0	20,5
lg КОЕ/г	3,26±0,08	4,07±0,11

Примітка: відмінності між показниками у контрольної групи та обстеженими пацієнтами достовірні: * - p <0,05; ** - p <0,01.

Кореляційний аналіз вказує на залежність між показниками ДЕ та ступенем вираженості дисбіозу ТК у хворих на НАСГ та ЦД 2 типу (**табл. 4**).

При цьому, дисбіоз III ступені корелює із всіма лабораторно-інструментальними показниками ДЕ. У хворих на НАСГ та ЦД 2 типу при II ст. дисбіозу

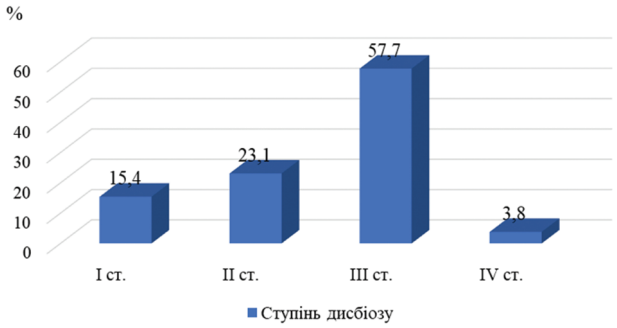


Рис. 1. Розподіл обстежених хворих на НАСГ та ЦД 2 типу по ступеням важкості дисбіозу ТК

Таблиця 2 – Зміни лабораторних показників ДЕ у обстежених хворих

Показник	Обстежені	
	Контрольна група (n=20)	Хворі на НАСГ та ЦД 2 типу (n=52)
ффВ (%)	97,51±7,66	203,60±8,91 *
ЕЕ-1 (фмоль/мл)	0,30±0,04	1,09±0,08 *

Примітка: відмінності між показниками у контрольної групи та обстеженими пацієнтами достовірні: * - p <0,01.

Таблиця 3 – Зміни інструментальних показників ДЕ у обстежених хворих

Показник	Обстежені	
	Контрольна група (n=20)	Хворі на НАСГ та ЦД 2 типу (n=52)
Діаметр ПА на початку дослідження (мм)	4,27±0,06	3,88±0,07
Діаметр на 30 сек реактивної гіперемії (мм)	5,31±0,09	4,51±0,07*
Діаметр на 60 сек реактивної гіперемії (мм)	4,71±0,09	4,12±0,11*
Швидкість кровотоку по ПА (см/сек)	98,31±2,11	74,62±3,08**
ЕЗВД (%)	13,74±2,12	8,44±0,76*
ЕНВД (%)	24,78±2,04	16,20±1,58*

Примітка: відмінності між показниками у контрольної групи та обстеженими пацієнтами достовірні: * - p <0,05, ** - p <0,01.

Таблиця 4 – Зіставлення ступенів вираженості дисбіозу ТК з лабораторними показниками ДЕ у обстежених хворих на НАСГ та ЦД 2 типу

Ступінь важкості дисбіозу ТК	Лабораторний показник ДЕ			
	ЕЗВД	ЕНВД	ффВ	ЕТ-1
I ст.	–	–	r= -0,76; p<0,05	r= -0,68; p<0,05
II ст.	–	r= 0,56; p<0,05	r=0,84; p<0,01	r=0,92; p<0,01
III ст.	r=0,60; p<0,05	r= 0,94; p<0,01	r=0,90; p<0,01	r=0,77; p<0,05

ТК виявлено сильну кореляційну залежність між вираженістю ЕНВД (r= 0,94; p<0,01), ффВ (r=0,84; p<0,01), а рівнем ЕТ-1 (r=0,92; p<0,01). У хворих з дисбіозом ТК IV ст. кореляційну залежність встановити не вдалось, а серед хворих з дисбіозом I ст. негативна кореляційна залежність мала місце з рівнем ффВ (r= -0,76; p<0,05) та ЕТ-ф (r= -0,68; p<0,05).

Отже, за результатами наших досліджень можна встановити, що із збільшенням вираженості дисбіозу ТК (II та III ступені) спостерігаються більш виражені зміни показників ДЕ судин у хворих на НАСГ та ЦД 2 типу.

Обговорення отриманих результатів. На сьогодні не викликає сумніву провідна роль кишкової мікробіоти у формуванні метаболічних уражень в організмі, таких як ожиріння, ЦД 2 типу, а також НАЖХП (Buzzetti E. et al., 2016) [11]. При цьому, при поєднанні декількох негативних факторів (цукровий діабет, інсулінорезистентність) є передумовою більш швидкого прогресування ураження печінки із формування фіброзу, цирозу (Asrih M, Jornayvaz FR, 2013) [12].

У всіх обстежених нами хворих на НАСГ та ЦД 2 типу діагностовано виражені порушення кількісного і якісного складу мікрофлори ТК, а також порушення лабораторно-інструментальних показників ДЕ. Також виявлена закономірність між прогресуванням ураження судинного ендотелію та вираженості дисбіотичних змін у хворих з НАСГ та ЦД 2 типу.

Експериментальні дослідження (Mohajeri M.H. та співавт., 2018) вказують, що у стерильних мишей, колонізованих кишковою мікробіотою пацієнтів з порушенням мікробіоценозу кишечника, відзначаються збільшення швидкості транзиту по шлунково-кишковому тракті і порушення проникності кишкової стінки, в той час, як у мишей, колонізованих кишковою мікробіотою здорових осіб, перераховані зміни не зареєстровані [13].

Ймовірно, при дисбіозі кишечника порушується всмоктування біологічно активних речовин, в тому числі і тих, що мають здатність впливати на стан ендотелію судин у зв'язку із наявністю функціональних та структурних порушень кишечника у хворих з метаболічними змінами, такими, як НАСГ та ЦД 2 типу, що вимагає подальших досліджень для розкриття можливих механізмів прогресування судинної патології у даного контингенту пацієнтів.

Висновки

1. У хворих на НАСГ та ЦД 2 типу встановлено дисбіоз ТК переважно III та II ступенів.
2. ДЕ у хворих на НАСГ та ЦД 2 типу проявляється зменшенням показників ЕЗВД та ЕНВД, а також збільшенням лабораторних маркерів ДЕ (ффВ та ЕТ-1).
3. Виявлено пряму залежність між ступенем дисбіозу ТК та вираженістю прогресування показників ДЕ у хворих на НАСГ та ЦД 2 типу.

Перспективи подальших досліджень. Подальше дослідження порушень у кількісному та якісному складі мікрофлори ТК, а також показників ДЕ у хворих на НАСГ та ЦД 2 типу для розкриття можливих зв'язків між прогресуванням судинної патології у даних хворих.

References

1. Agejev FT, Kulejev BD The effect of different approaches to statin therapy in high-risk patients in terms of vascular endothelium. *Health of Ukraine*. 2011; 4(257): 9–10. [Russian]
2. Chatterjee A, Catayas JD Endothelial nitric oxide (NO) and its pathophysiologic regulation. *Vascul Pharmacol*. 2008; 49(4–6): 134–40. PMID: 18692595 PMCID: PMC2592563. Doi: 10.1016/j.vph.2008.06.008
3. Dinnik OB, Stanjuk LA, Mostovoj SYe, Mishanich OM Indicators of endothelial dysfunction and state of intracardiac geodynamics in patients with diffuse liver disease. *Ukrainian Cardiology Journal*. 2008; 6: 34–8. [Ukrainian]
4. Beketova HV, Francheski F, Sadrin OH, Kramarev SA Innovative approaches to microbiome correction in pediatric practice. *Health of Ukraine (Thematic number).* 2016; 2(37): 4-6. [Russian]
5. Mohajeri MH, La Fata G, Steinert RE, Weber P. Relationship between the gut microbiome and brain function. *Nutrition Reviews*. 2018; April: 1-16. PMID: 29701810. doi: 10.1093/nutrit/nuy009
6. Evrense A, Ceylan ME. The Gut-Brain Axis: The Missing Link in Depression. *Clinical Psychopharmacology and Neuroscience*. 2015; 13(3): 239-44. PMID: 26598580. PMCID: PMC4662178. doi: 10.9758/cpn.2015.13.3.239
7. Rodrigues-Amorim D, Rivera-Baltanás T, Regueiro B, puch C, de Las Heras ME, Vázquez-Noguerol Méndez R, et al. The role of the gut microbiota in schizophrenia: Current and future perspectives. *The World Journal of Biological Psychiatry.* 2018; 19(8): 571-85. PMID: 29383983. doi: 10.1080/15622975.2018.1433878
8. Qin J, Li R, Raes J, Arumugam M, Burgdorf KS, Manichanh C, et al. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing MetaHIT Consortium. *Nature*. 2010; 464(7285): 59–65. PMID: 20203603. PMCID: PMC3779803. doi: 10.1038/nature08821
9. European Association for the Study of the Liver (EASL), European Association for the Study of Diabetes (EASD) and European Association for the Study of Obesity (EASO) EASL–EASD–EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *Journal of Hepatology*. 2016; 64: 1388–402. PMID: 27062661. Doi: 10.1016/j.jhep.2015.11.004

10. Celermajer DS, Sorensen KE, Bull C, Robinson J, Deanfield JE. Endothelium-dependent dilation in the systemic arteries of asymptomatic subjects relates to coronary risk factor and their interaction. *J Am Coll Cariol.* 1994; 24(6): 1468-74. doi: 10.1016/0735-1097(94)90141-4
11. Buzzetti E, Pinzani M, Tsochatzis EA The multiple-hit pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Metabolism*. 2016; 65: 1038–48. PMID: 26823198. doi: 10.1016/j.metabol.2015.12.012
12. Asrih M, Jornayvaz FR Inflammation as a potential link between nonalcoholic fatty liver disease and insulin resistance. *Journal of Endocrinology.* 2013; 218(3): 25–36. PMID: 23833274. doi.org/10.1530/JOE-13-0201
13. Mohajeri MH, Brummer RJM,· Rastall RA, Weersma RK, Harmsen HJM, Faas M, et al. The role of the microbiome for human health: from basic science to clinical applications. *European Journal of Nutrition*. 2018 May; 57(Suppl 1): 1-14. PMID: 29748817 PMCID: PMC5962619. doi: 10.1007/s00394-018-1703-4

УДК 616.36-003.826:616.379-008.64:616.345-008.87:616-008.9

ДИСФУНКЦИЯ ЭНДОТЕЛИЯ И ДИСБИОЗ КИШЕЧНИКА У БОЛЬНЫХ НЕАЛКОГОЛЬНЫЙ СТЕАТОГЕПАТИТ И САХАРНЫЙ ДИАБЕТ 2 ТИПА

Сирчак Е. С., Грига В. И., Петричко О. И., Олексик О. Т., Пичкар Й. И.

Резюме. Широко изучается роль эндотелий-зависимых факторов, а также нарушений в микробиоценозе кишечника в патогенезе многих хронических заболеваний печени, но не выясненным остается влияние дисфункции эндотелия на прогрессирование сосудистых поражений у больных неалкогольным стеатогепатитом и сахарным диабетом 2 типа.

Цель исследования – изучить выраженность дисфункции эндотелия и дисбиоз толстой кишки у больных неалкогольным стеатогепатитом и сахарным диабетом 2 типа.

Обследовано 52 больных неалкогольным стеатогепатитом и сахарным диабетом 2 типа. Всем пациентам проведено общеклинические, методы исследования, а также определено качественный и количественный состав микрофлоры толстой кишки и показатели дисфункции эндотелия (фактор фон Виллебранда, эндотелин-1, эндотелийзависимая и эндотелийнезависимая вазодилатация).

У всех обследованных больных неалкогольным стеатогепатитом и сахарным диабетом 2 типа выявлено дисбиотические изменения в толстой кишке. При этом, анализ степени тяжести дисбиотических изменений у обследованных больных указывает на дисбиоз преимущественно II и II степеней (у 57,7% и у 23,1% больных соответственно). Дисбиоз I степени установлено у 15,4% пациентов, и только у 3,8% случаев выявлено дисбиоз IV степени. Также установлено наличие дисфункции эндотелия у больных неалкогольным стеатогепатитом и сахарным диабетом 2 типа, что проявилось уменьшением эндотелийзависимой и эндотелийнезависимой вазодилатации, а также увеличением уровней фактора фон Виллебранда и эндотелин-1 в сыворотке крови по сравнению с контрольной группой. Корреляционный анализ указывает на зависимость между показателями дисфункции эндотелия и степенью выраженности дисбиоза толстой кишки у больных неалкогольным стеатогепатитом и сахарным диабетом 2 типа. При этом, дисбиоз III степени коррелирует со всеми лабораторно-инструментальными показателями дисфункции эндотелия. У больных неалкогольным стеатогепатитом и сахарным диабетом 2 типа при дисбиозе толстой кишки II ст. обнаружена сильная корреляционная зависимость между эндотелийнезависимой вазодилатации ($r = 0,94$; $p < 0,01$), ФФА ($r = 0,84$; $p < 0,01$), уровнем эндотелин-1 ($r = 0,92$; $p < 0,01$). У больных с дисбиозом толстой кишки IV ст. корреляционную зависимость установить не удалось, а среди больных с дисбиозом I ст. отрицательная корреляционная зависимость имела место с уровнем фактора фон Виллебранда ($r = -0,76$; $p < 0,05$) и ЭТ-1 ($r = -0,68$; $p < 0,05$).

У больных неалкогольным стеатогепатитом и сахарным диабетом 2 типа установлено дисбиоз толстой кишки преимущественно III и II степеней. Дисфункция эндотелия у больных неалкогольным стеатогепатитом и сахарным диабетом 2 типа проявляется уменьшением показателей эндотелийзависимой и эндотелийнезависимой вазодилатации, а также увеличением лабораторных маркеров дисфункции эндотелия (фактора фон Виллебранда и эндотелин-1). Выявлена прямая зависимость между степенью дисбиоза толстой кишки и выраженностью прогрессирования показателей дисфункции эндотелия у больных неалкогольным стеатогепатитом и сахарным диабетом 2 типа.

Ключевые слова: неалкогольный стеатогепатит, сахарный диабет 2 типа, дисбиоз толстой кишки, дисфункция эндотелия.

UDC 616.36-003.826:616.379-008.64:616.345-008.87:616-008.9

Endothelial Dysfunction and Intestinal Dysbiosis in Patients with Non-Alcoholic Steatohepatitis and Type 2 Diabetes Mellitus

Sirchak Ye. S., Griga V. I., Petrichko O. I., Oleksyk O. T., Pichkar Yo. I.

Abstract. The role of endothelium-dependent factors, as well as disorders of intestinal microbiocenosis, in the pathogenesis of many chronic liver diseases is being widely studied. However, the effect of endothelial dysfunction on the progression of vascular lesions in patients with non-alcoholic steatohepatitis and type 2 diabetes mellitus remains unclear.

The purpose of the study was to research the severity of endothelial dysfunction and intestinal dysbiosis in patients with non-alcoholic steatohepatitis and type 2 diabetes mellitus.

Material and methods. 52 patients with non-alcoholic steatohepatitis and type 2 diabetes mellitus were examined. All patients underwent general clinic research where the qualitative and quantitative composition of the microflora of colon and indicators of endothelial dysfunction (von Willbrand factor, endothelin-1), endothelium-dependent and endothelium-independent vasodilation) were determined.

Results and discussion. All patients with non-alcoholic steatohepatitis and type 2 diabetes mellitus showed dysbiotic changes in colon. At the same time the analysis of severity of dysbiotic changes in examined patients indicated mainly the III and II grade of dysbiosis (in 57.7% and in 23.1% of patients accordingly). I grade of dysbiosis was detected in 15.4% of patients and only 3.8% of cases have IV grade of dysbiosis.

We also noted the presence of endothelial dysfunction in patients with non-alcoholic steatohepatitis and type diabetes mellitus manifested by the decrease of endothelium-dependent and endothelium-independent vasodilation and the increase in serum von Willbrand factor and endothelin-1 levels, compared with the control group. The correlation analysis indicated the dependence between the indicators of endothelial dysfunction and the severity of colonic dysbiosis in patients with non-alcoholic steatohepatitis and type 2 diabetes mellitus. At the same time, grade III dysbiosis correlated with all laboratory-instrumental indicators of endothelial dysfunction. In patients with non-alcoholic steatohepatitis and type 2 diabetes at grade II colon dysbiosis showed a strong correlation between the severity of endothelium-independent vasodilation ($r=0.94$; $p<0.01$), von Willbrand factor ($r=0.84$; $p<0.01$) and endothelin-1 level ($r=0.92$; $p<0.01$).

We did not find correlation dependence in patients with grade IV dysbiosis. In patients with grade I dysbiosis negative correlation dependence occurred with the level of von Willbrand factor ($r= -0.76$; $p<0.05$) and endothelin-1 ($r= -0.68$; $p<0.05$).

Conclusion. The patients with non-alcoholic steatohepatitis and type 2 diabetes mellitus had colonic dysbiosis, manly grade III and II. Endothelial dysfunction in patients with non-alcoholic steatohepatitis and type 2 diabetes mellitus was manifested by decrease in endothelium-dependent and endothelium-independent vasodilation indicators as well as increase of laboratory markers of endothelial dysfunction (von Willbrand factor and endothelin-1). A direct correlation between the degree of colon dysbiosis and the severity of progression of endothelial dysfunction was revealed in patients with non-alcoholic steatohepatitis and type 2 diabetes mellitus.

Keywords: non-alcoholic steatohepatitis, type 2 diabetes mellitus, colon dysbiosis, endothelial dysfunction.

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 02.08.2019 р.
Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs05.01.199
УДК 616.379–008.64:616.33–002.2–022.7:579.835.12]–036.2

Сірчак Є. С., Пацкун С. В.

ПОРІВНЯЛЬНА ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ ВИКОРИСТАННЯ ПРОКІНЕТИКІВ У ЛІКУВАННІ ПАЦІЄНТІВ З ХРОНІЧНИМ ГАСТРИТОМ ТА ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 2 ТИПУ

ДВНЗ «Ужгородський національний університет», Україна

Silvika121191@gmail.com

При цукровому діабеті, який лежить в основі приблизно однієї третини випадків гастропареза – непередбачуваність поглинання вуглеводів може призвести до підвищеної глікемічної варіабельності та схильності до гіпоглікемії. Вплив шлункових або позашлункових патогенних факторів може опосередковувати важкість симптомів гастропареза. Також симптоми, пов'язані з гастропарезом у хворих з цукровим діабетом не корелювали з рівнями глікозильованого гемоглобіну або важкістю гастропареза.

Мета – порівняти ефективність використання прокінетиків ітоприду гідрохлорид і домперидон у хворих з цукровим діабетом 2 типу і хронічним гастритом.

Обстежено 66 *Helicobacter pylori* позитивних хворих з поєднанням хронічного гастриту і цукрового діабету 2 типу, які перебували на стаціонарному лікуванні в ендокринологічному відділенні ЗОКЛ ім. А. Новака. Середній вік пацієнтів склав 56,8±2,6 років. Серед хворих 39 (59,1 %) жінок і 27 (40,9 %) чоловіків. Всі пацієнти були розділені на дві групи, так 1 група додатково до стандартної антигелікобактерної терапії отримувала прокінетик ітоприду гідрохлорид в той час, як 2 група – домперидон.

Отримано кращі результати динаміки клінічних проявів з боку шлунково–кишкового тракту у пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу та хронічним гастритом асоційованим з *Helicobacter pylori* 2–ї групи, які отримували лікування препаратом домперидон в порівнянні з 1–ю групою – лікування з препаратом ітоприду гідрохлорид. Більша ефективність домперидона може бути пов'язана з повільнішим випорожненням шлунку під впливом домперидону.

У пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу ураження шлунково–кишкового тракту зустрічається досить часто, і проявляється такими клінічними симптомами: відрижка кислим – 40,9 %, печія – 28,8 %, нудота – 57,6 %, важкість в епігастрії – 59 %, біль в епігастрії – 36,4 %. При використанні прокінетика домперидона спостерігалося поліпшення стану пацієнтів, а саме зменшилася кількість скарг з приводу відрижки кислим, печії, нудоти, важкості в епігастрії, болі в епігастрії.

Ключові слова: цукровий діабет 2 тип, хронічний гастрит, прокінетики.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Наукова робота є фрагментом НДР «Поліморбідна патологія при захворюваннях органів травлення, особливості патогенезу, можливості корекції», № державної реєстрації 0118U004365.

Вступ. Тривалий перебіг цукрового діабету (ЦД) (як типу 1, так і типу 2) може призводити до порушення моторної функції шлунку і викликати симптоми з боку верхніх відділів шлунково–кишкового тракту, які значно погіршують якість життя, викликають дефіцит поживних речовин [1].

Гастропарез є досить поширеною патологією серед діабетиків, але часто не діагностується, особливо на первинній ланці медичної допомоги. Незважаючи на те, що фармакологічні, ендоскопічні та хірургічні підходи до лікування доступні, результати часто залежать від індивідуальних показників пацієнтів [2, 3].

Так непередбачуваність поглинання вуглеводів при ЦД та гастропарезі може призвести до невідповідній дії інсуліну, що призводить до підвищеної глікемічної варіабельності та схильності до гіпоглікемій [4].

Гіперглікемія, як досить частий прояв цукрового діабету викликає пригнічення пуринергічної та нітрергічної передачі, впливаючи на рухові нейрони, які утворюють останній нейрон в ваговагальному ланцюгу, поряд з втратою можливості синаптичної передачі, пов'язаної з дефектом вивільнення нейротрансмітера та деполяризацією гладких м'язів, що може збільшити їх збудливість призводить до погіршення процесу евакуації шлункового вмісту [5].

Вихідні симптоми з боку шлунково–кишкового тракту, пов'язані з гастропарезом, схожі у пацієнтів з ЦД 1 типу і ЦД 2 типу, хоча у пацієнтів з ЦД 1 типу більш серйозні затримки спорожнення шлунку і вищий рівень глікозильованого гемоглобіну. Ці

спостереження показують, що присутність інших шлункових або позашлункових патогенних факторів може опосередковувати тяжкість симптомів гастропареза. Також симптоми, пов'язані з гастропарезом у обох діабетичних підтипів не корелювали з рівнями глікозильованого гемоглобіну або важкістю гастропареза [6, 7].

Прокінетичні агенти – це лікарські засоби, які покращують скоординовану моторику і транзит вмісту в шлунково–кишковому тракті, головним чином, посилюючи і координуючи скорочення м'язів даного тракту. На додаток до дієтичної, прокінетична терапія повинна розглядатися як засіб для поліпшення спорожнення шлунка і симптомів гастропареза, поєднання переваг і ризиків лікування [8, 9, 10].

Актуальність даної теми полягає в тому, що підхід до лікування пацієнтів з ЦД 2 типу та ХГ потребує індивідуалізації, вимагає не тільки виявлення бактерії *Helicobacter pylori* та проведення антигелікобактерної терапії, а й проведення корекції евакуаторної функції шлунку.

Мета роботи – порівняти ефективність використання прокінетиків ітоприду гідрохлорид і домперидон у хворих з ЦД 2 типу і ХГ.

Матеріал та методи дослідження. Обстежено 66 *Helicobacter pylori* (HP) позитивних хворих з поєднанням ХГ і ЦД 2 типу, які перебували на стаціонарному лікуванні в ендокринологічному відділенні ЗОКЛ ім. А. Новака. Середній вік пацієнтів склав 56,8±2,6 років. Серед хворих 39 (59,1%) жінок і 27 (40,9%) чоловіків. Хворим проведено загальноклінічні дослідження відповідно до локальних протоколів. Діагноз ЦД 2 типу встановлено відповідно до рекомендацій International Diabetes Federation (IDF, 2005 р.), тобто визначали рівень глюкози в сироватці крові натще і через 2:00 після прийому їжі. Ступінь тяжкості діабету оцінювали за рівнем глікозильованого гемоглобіну (HbA1c,%), який визначали за допомогою хромогенного аналізу на апараті Sysmex 560 (Японія) з використанням реактивів фірми Siemens. Всім пацієнтам проведено фіброезофагогастродуоденоскопію (ФЕГДС, з використанням ендоскопа «Pentax FG–29V», Японія) з прицільною біопсією (було взято 5 зразків матеріалу для біопсії з слизової оболонки шлунку). Дані зразки були передані для подальшого гістологічного дослідження, а також для визначення обсіменіння HP–інфекцією.

Кислотоутворювальну функцію шлунку досліджували шляхом проведення внутрішньошлункової експрес pH–метрії, за допомогою комп'ютерної системи за методикою проф. В. Н. Чернобрового.

HP підтверджували за допомогою виявлення калових антигенів до HP (CITO TEST H.Pylori Ag, компанії «Фармаско», Україна).

Сироватковий гастрин визначали за допомогою імуноферментного аналізу (ІФА), використовуючи Gastrin– EIA test kit Cat. No. CS 001030.

Всі пацієнти були розділені на дві групи, так 1 група додатково до стандартної антигелікобактерної терапії отримувала прокінетик ітоприду гідрохлорид в той час, як 2 група – домперидон.

Критеріями включення пацієнтів у дослідження були:

– Пацієнти з підтвердженим діагнозом ЦД 2 типу та ХГ з HP – інфекцією.

Критеріями виключення пацієнтів з даного дослідження:

– Пацієнти з ЦД 1 типу;
– Пацієнти, яким вже проведено / проводиться антигелікобактерна терапія.

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.

Аналіз і обробка результатів обстеження хворих здійснювалася за допомогою комп'ютерної програми STATISTICA 10.0 (фірми StatSoftInc, США).

Результати дослідження. Проведено детальний збір анамнезу у пацієнтів щодо клінічних проявів, які спостерігалися у обстежених пацієнтів. Частим проявом ХГ асоційованого з HP були важкість в епігастрії, нудота (**табл. 1**).

Таблиця 1 – Частота клінічних проявів ураження з боку шлунково–кишкового тракту у обстежених хворих на ЦД 2 типу та ХГ асоційований з HP

Клінічні прояви	Кількість пацієнтів, HP позитивні N=66
Відрижка кислим	27 (40,9%)
Печія	19 (28,8%)
Нудота	38 (57,6%)
Важкість в епігастрії	39 (59%)
Біль в епігастрії	24 (36,4%)

Згідно з результатами внутрішньошлункової pH метрії у 72,7% (48) пацієнтів виявили виражену гіперацидність шлунку (pH 1,3–1,5, тобто кислотоутворювальна функція відноситься до функціонального інтервалу pH4). У 27,3% (18) пацієнтів виявлено при pH–метрії помірну гіперацидність шлунку (pH 0,9 – 1,2, тобто кислотоутворювальна функція відноситься до функціонального інтервалу pH5).

Згідно з результатами визначення рівня сироваткового гастрину, отримана залежність між рівнем кислотності шлунку і рівнем даного гастроінтестинального гормону, а саме у пацієнтів з вираженою гіперацидністю середній рівень гастрину склав 126,8±3,5 пг/мл, а у хворих з помірною гіперацидністю шлунку – 99,6±2,5 пг/мл.

Отже, отримана наступна динаміка клінічних проявів з боку шлунково–кишкового тракту у обстежених хворих на ЦД 2 типу та ХГ до і після лікування прокінетиками. Після застосування прокінетиків пацієнти відзначили зменшення вираженості скарг з боку шлунково–кишкового тракту, які наведені в **таблиці 2**.

Таблиця 2 – Динаміка клінічних проявів ураження з боку шлунково–кишкового тракту у обстежених хворих на ЦД 2 типу та ХГ асоційований з НР на фоні лікування прокінетиками

Клінічні прояви	1 група пацієнтів, які приймали ітоприду гідрохлорид N=33		2 група пацієнтів, які приймали домперидон N=33	
	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
Відрижка кислим	13 (39,4%)	10 (30,3%)	13 (39,4%)	8 (24,2%)
Печія	19 (57,6%)	10 (30,3%)	10 (30,3%)	3 (9%)*
Нудота	23 (69,7%)	11 (33,3)	15 (45,5%)	5 (15,2%)*
Важкість в епігастрії	15 (45,5%)	5 (15,2%)	24 (72,7%)	6 (18,2%)*
Біль в епігастрії	12 (36,4%)	4 (12,1%)	12 (36,4%)	2 (6%)*

Примітка: * p<0,05, достовірна різниця.

Отже, отримано кращі результати динаміки клінічних проявів з боку шлунково–кишкового тракту у пацієнтів з ЦД 2 типу та ХГ асоційованим з НР 2–ї групи, які отримували препарат домперидон в порівнянні з 1–ю групою – лікування з застосуванням препарату ітоприду гідрохлорид.

Обговорення отриманих результатів. Таким чином, отримані дані свідчать про кращу ефективності домперидону у пацієнтів з ЦД 2 типу та ХГ асоційованим з НР, в порівнянні з ітоприду гідрохлорид, що може бути пов'язано з більш повільним випорожненням шлунку під впливом домперидону.

Дані інших досліджень свідчать про поліпшення загальних симптомів гастропарезу, що відбулося на 3 день лікування та зберігалось під час лікування. Раннє настання відчуття ситості, постпрандіальна наповненість та загальна вираженість симптомів значно покращилися від початкового рівня до останнього тижня лікування [11].

У великому одноцентровому дослідженні пацієнтів, які отримували домперидон, побічні ефекти, що потребують припинення лікування, спостерігалися у 12%. Більшість пацієнтів, які залишалися на лікуванні, відчували поліпшення симптомів гастропарезу, зокрема, постпрандіальної ситості, нудоти, блювання та наповненості шлунку. Таким чином, лікування домперидоном є сприятливим для багатьох пацієнтів із симптомами гастропарезу [12].

Висновки

1. У пацієнтів з ЦД 2 типу ураження шлунково–кишкового тракту зустрічається досить часто, і проявляється такими клінічними симптомами: відрижка кислим – 40,9%, печія – 28,8%, нудота – 57,6%, важкість в епігастрії – 59%, біль в епігастрії – 36,4%.
2. При використанні прокінетика домперидон спостерігалось поліпшення стану пацієнтів, а саме зменшилася кількість скарг з приводу відрижки кислим, печії, нудоти, важкості в епігастрії, болі в епігастрії.

Перспективи подальших досліджень полягають у подальшому вивченні особливостей поєднаного перебігу ЦД 2 типу та ХГ НР–асоційований з метою розробки комплексного лікування та профілактики даних захворювань.

References

1. Phillips LK, Deane AM, Jones KL, Rayner CK, Horowitz M. Gastric emptying and glycaemia in health and diabetes mellitus. *Nature Reviews Endocrinology.* 2015; 11.2: 112. PMID: 25421372. doi: 10.1038/nrendo.2014.202
2. Farmer AD, Bruckner-Holt C, Schwartz S, Sadler E, Kadirkamanthan S. Diabetic gastroparesis: perspectives from a patient and health care providers. *Journal of patient-centered research and reviews*. 2019; 6(2): 148. PMID: 31414026. PMCID: PMC6676757. doi: 10.17294/2330-0698.1689
3. Lee AA, Hasler WL. Diabetes and the Stomach. *Current treatment options in gastroenterology*. 2017; 15(4): 441-59. PMID: 28879488. doi: 10.1007/s11938-017-0146-y
4. Marathe CS, Rayner CK, Jones KL, Horowitz M. Relationships between gastric emptying, postprandial glycemia, and incretin hormones. *Diabetes Care*. 2013; 36:1396-405. PMID: 23613599. PMCID: PMC3631884. doi: 10.2337/dc12-1609
5. He X-D, Guo Y-M, Goyal RK. Effect of hyperglycemia on Purinergic and nitrergic inhibitory neuromuscular Transmission in the antrum of the stomach: implications for Fast gastric emptying. *Frontiers in medicine.* 2018; 5: 1. PMID: 29410956. PMCID: PMC5787141. doi: 10.3389/fmed.2018.00001

6. Koch KL, Hasler WL, Yates KP, Parkman HP, Pasricha PJ, Calles-Escandon J, et al. Baseline features and differences in 48-week clinical outcomes in patients with gastroparesis and type 1 vs type 2 diabetes. *Neurogastroenterology & Motility*. 2016; 28(7): 1001-15. PMID: 26946489. PMCID: PMC5319426. doi: 10.1111/nmo.12800
7. Fujishiro M, Kushiyama A, Yamazaki H, Kaneko S, Koketsu Y, Yamamotoya T, et al. Gastrointestinal symptom prevalence depends on disease duration and gastrointestinal region in type 2 diabetes mellitus. *World journal of gastroenterology*. 2017; 23(36): 6694. PMID: 29085214. PMCID: PMC5643290. doi: 10.3748/wjg.v23.i36.6694
8. Kandadai SK, Boswell MV. *Antacids, Gastrointestinal Prokinetics, and Proton Pump Inhibitors. Essentials of Pharmacology for Anesthesia, Pain Medicine, and Critical Care*. NY: Springer; 2015. p. 345-63. doi: 10.1007/978-1-4614-8948-1_21
9. Acosta A, Camilleri M. Prokinetics in gastroparesis. *Gastroenterology Clinics.* 2015; 44(1): 97-111. PMID: 25667026. doi: 10.1016/j.gtc.2014.11.008
10. Reddymasu S, Soykan I, McCallum R. Domperidone: Review of pharmacology and clinical applications in gastroenterology. *Am J Gastroenterol.* 2007; 102: 1-10. PMID: 17488253. doi: 10.1111/j.1572-0241.2007.01255.x
11. Heckert J, Parkman HP. Therapeutic response to domperidone in gastroparesis: A prospective study using the GCSI-daily diary. *Neurogastroenterology & Motility*. 2018; 30(1): e13246. PMID: 29110425. Doi: 10.1111/nmo.13246
12. Schey R, Saadi M, Midani D, Roberts AC, Parupalli R, Parkman HP. Domperidone to treat symptoms of gastroparesis: benefits and side effects from a large single-center cohort. *Digestive diseases and sciences*. 2016; 61(12): 3545-51. PMID: 27530760. doi: 10.1007/s10620-016-4272-5

УДК 616.379–008.64:616.33–002.2–022.7:579.835.12]–036.2

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ПРОКИНЕТИКОВ В ЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМ ГАСТРИТОМ И САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА

Сирчак Е. С., Пацкун С. В.

Резюме. При сахарном диабете, который лежит в основе примерно одной трети случаев гастропареза – непредсказуемость поглощения углеводов может привести к повышенной гликемической вариабельности и склонности к гипогликемии. Влияние желудочных или внежелудочных патогенных факторов может опосредовать тяжесть симптомов гастропареза. Также симптомы, связанные с гастропарезом у больных с сахарным диабетом, не коррелировали с уровнями гликозилированного гемоглобина или тяжестью гастропареза.

Цель – сравнить эффективность использования прокинетиков итоприду гидрохлорид и домперидон у больных сахарным диабетом 2 типа и хроническим гастритом.

Обследовано 66 *Helicobacter pylori* положительных больных с сочетанием хронического гастрита и сахарного диабета 2 типа, находившихся на стационарном лечении в эндокринологическом отделении ЗОКБ им. А. Новака. Средний возраст пациентов составил 56,8±2,6 лет. Среди больных 39 (59,1 %) женщин и 27 (40,9 %) мужчин. Все пациенты были разделены на две группы, так 1 группа дополнительно к стандартной антихеликобактерной терапии получала прокинетик итоприду гидрохлорид в то время, как 2 группа – домперидон.

Получены лучшие результаты динамики клинических проявлений со стороны желудочно–кишечного тракта у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и хроническим гастритом, ассоциированным с *Helicobacter pylori* 2–й группы, получавших лечение препаратом домперидон по сравнению с 1–й группой – лечение с препаратом итоприду гидрохлорид. Большая эффективность домперидона может быть связано с более медленным опорожнением желудка под влиянием домперидона.

У пациентов с сахарным диабетом 2 типа поражения желудочно–кишечного тракта встречается довольно часто, и проявляется следующими клиническими симптомами: отрыжка кислым – 40,9%, изжога – 28,8%, тошнота – 57,6%, тяжесть в эпигастрии – 59%, боль в эпигастрии – 36,4%. При использовании прокинетика домперидона наблюдалось улучшение состояния пациентов, а именно уменьшилось количество жалоб по поводу отрыжки кислым, изжоги, тошноты, тяжести в эпигастрии, боли в эпигастрии.

Ключевые слова: сахарный диабет 2 тип, хронический гастрит, прокинетики.

UDC 616.379–008.64:616.33–002.2–022.7:579.835.12]–036.2

Comparative Evaluation of the Prokinetics Efficiency in the Treatment of Patients with Chronic Gastritis and Diabetes Mellitus 2 Type

Sirchak Y. S., Patskun S. V.

Abstract. In diabetes mellitus, which accounts for about one–third of gastroparesis cases, unpredictable carbohydrate uptake can lead to increased glycemic variability and a tendency to hypoglycemia. Exposure to

gastric or extra–gastric pathogenic factors may mediate the gastroparesis symptoms' severity. The symptoms associated with gastroparesis in patients with diabetes did not correlate with glycosylated hemoglobin levels or gastroparesis severity. The relevance of this topic is the approach to the treatment of patients with diabetes mellitus type 2 and chronic gastritis requires individualization, which requires not only the detection of *Helicobacter pylori* and antihelicobacter therapy but also the correction of the evacuation function of the stomach.

The purpose of the study was to compare the efficacy between usage of itopride hydrochloride and domperidone in patients with diabetes mellitus 2 type and chronic gastritis.

Material and methods. We examined 66 *Helicobacter pylori* positive patients with a combination of chronic gastritis and diabetes mellitus 2 type, who were treated in the endocrinology department of the Transcarpathia Regional Clinical Hospital named after A. Novak. The patients` mean age was 56.8±2.6 years. There were 39 (59.1%) women and 27 (40.9%) men among these patients. All patients were divided into two groups. The 1st group in addition to standard antihelicobacter pylori therapy received prokinetic itopride hydrochloride while the 2nd group received domperidone.

Results and discussion. The better results of the clinical manifestations dynamics in the gastrointestinal tract were obtained in the 2nd group patients with diabetes mellitus 2 type and chronic gastritis associated with the *Helicobacter pylori*, who were treated with the drug domperidone compared with the 1st group where patients were treated with the drug itopride hydrochloride. Higher domperidone efficacy may be associated with slower gastric emptying under its influence.

Conclusion. In patients with diabetes mellitus 2 type, the gastrointestinal lesions are quite common and are manifested by the following clinical symptoms: acid belching – 40.9 %, heartburn – 28.8 %, nausea – 57.6 %, feeling of difficulty in the epigastrium – 59 %, epigastric pain – 36.4 %. When treating patients with prokinetic domperidone, we observed an improvement in their condition, namely, the number of patients' complaints regarding acid belching, heartburn, nausea, feeling of difficulty in the epigastrium, and epigastric pain decreased.

Keywords: diabetes mellitus 2 type, chronic gastritis, prokinetics

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 04.08.2019 р.
Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs05.01.204
UDC 616.233-002.1-0.18.2-071.1-053.2

Strelkova M. I., Senatorova G. S.

FEATURES OF PHENOTYPIC MANIFESTATIONS, ANAMNESIS, CONNECTIVE TISSUE METABOLISM AMONG CHILDREN ON THE BACKGROUND OF ACUTE BRONCHITIS

Kharkiv National Medical University, Ukraine

m.strelkova.doc@gmail.com

High population frequency with the prevalence of connective tissue dysplasia, the unique role of connective tissue in the exercise of various functions of organs and systems of the body significantly affects the clinical course of bronchopulmonary diseases in children. The relationship between the presence of tracheobronchial dyskinesia and other phenotypic signs of "weakness" of connective tissue is noted. The clinical significance of tracheobronchial dyskinesia is that it is one of the causes of bronchial obstruction and chronic cough. Through mechanisms of hyperventilation and local inflammation, bronchial obstruction can lead to the development of emphysema, chronic bronchitis, and pulmonary heart.

The study included 72 inpatients (the 1st group comprised 41 children with acute obstructive bronchitis and the 2nd group had 31 children with acute bronchitis simple).

To assess the status of connective tissue metabolism, the daily excretion of the metabolite of connective tissue – oxyproline in the daily urine sample was determined. The metabolism of glycosaminoglycans was studied by the level of uronic acids in the urine. The level of blood glycosaminoglycans was determined. In establishing the presence of connective tissue dysplasia, the levels of stigmatization (a conditional index that includes the total number of connective tissue dysplasia points with the allocation of low, medium and high levels) were taken into account using the table "Indicators in the severity of connective tissue dysplasia". During the analysis of connective tissue metabolism in the serum of children with acute bronchitis complicated by broncho-obstructive syndrome with connective tissue dysplasia we observed phenotypic changes in the form of a decrease in the total level of the glycosaminoglycans, 2 and 3 fractions of the glycosaminoglycans, as well as an increase in the concentration of chondroitin sulfates of urine. Phenotypic portrait of children of the first group was characterized by dysplastic disorders of the skeleton, skin and its appendages, eyes, ears. From the list of external manifestations of dysmorphogenesis of children of this group, including 55 dysplastic signs, 24 (43.6%) were absent in children of the second group.

The unfavorable factors of the formation of a syndrome of bronchial obstruction include the age of a mother older than 30 years and father's age older than 36 years, children born of the 3rd or more pregnancies and childbirth, and burdened with an antenatal period of development of the fetus (anemia in pregnant women, manifestations of pregnancy gestosis, threat of premature abortion) and bad habits (including smoking) of mothers during this pregnancy.

Connective tissue dysplasia causes prolongation of cough symptoms and physical changes (in the form of box shades of percussion sound, hard breathing, dry and damp mid-rash wheezing), which lead to the need of longer usage of mucolytic drugs.

Keywords: acute bronchitis, connective tissue dysplasia, children.

Research relation to the programs, plans, and department themes. The work is carried out within the framework of the general research work of the departments of pediatric profile of KhNMU "Medical and biological adaptation of children with somatic pathology in modern conditions", the State Registration Number is 0111U001400.

Introduction. Respiratory diseases remain the most common pathology in the pediatric population in recent years. While there is an evidence for variations in prevalence rates of childhood wheeze and asthma between countries, longitudinal, individual-level data are needed to understand these differences [1].

We analyzed datasets from 10 MeDALL (Mechanisms of the Development of ALLergy) cohorts in eight countries, representing 26663 children, to calculate prevalence rates of wheeze and asthma by child age and wheeze with asthma at age of 4 years. [2]. At the age of 4 years, wheeze varied from 9.82% (95% CI 7.95–11.96%) in Greece to 55.37% (95% CI 52.21–58.51%) in Spain [3].

Taking into account the high prevalence of diseases of the lower airways, the study of the peculiari-

ties of the course and the search for new ways to treat and rehabilitate patients in this category is very relevant.

In recent years, convincing data have been obtained on the peculiarities of the course of a number of diseases on the background of connective tissue dysplasia (CTD) [4]. CTD is one of the most important and little-studied problems [5]. Data on the prevalence of CTD are highly controversial: from 26% to 86% in the population, which is due to different diagnostic approaches of clinicians.

Despite the growing interest of domestic and foreign scientists to this problem, there is currently no single classification of the CTD, there are no common approaches to the treatment and rehabilitation of such patients, the search for pathogenetic mechanisms of the effect of DST on the course and the outcome of associated diseases continues [6, 14].

For the last 20 years, many works have been published viewing bronchial dysfunction as a manifestation of the violation of the cartilage and connective tissue of the trachea and bronchial tubes in dysplasia of the connective tissue, which leads to tracheobronchial dyskinesia [4, 5, 7, 8, 12], and to the disturbance of drainage and ventilation function of the bronchial tubes. Changes in connective tissue associated with a violation of the synthesis and the function of derivatives of collagen and elastic proteins, Beighton P. (1983) proposed to be called connective tissue dysplasia. It is a polygenic multifactorial state, which is manifested by external and internal phenotypic features, as well as clinically significant dysplastic-dependent disorders of the organs and systems functions. The basis of the development of CTD is the mutation of the genes responsible for the synthesis or disintegration of the components of the extracellular matrix of the connective tissue [9]. This is not a disease; it is a condition, based on the corresponding reaction of the organism to the influence of adverse factors.

The high population density of CTD and the unique role of connective tissue in the implementation of various functions of organs and systems of the body, certainly, significantly affects the clinical course of bronchopulmonary disease [6, 8, 9, 10].

The correlation between the presence of tracheobronchial dyskinesia and other phenotypic signs of "weakness" of the connective tissue, which may indicate the generalized nature of dysplasia, is noted. The clinical significance of tracheobronchial dyskinesia is that it acts as one of the causes of bronchial obstruction and chronic coughing [11, 13, 16]. Due to the mechanisms of hyperventilation and local inflammation, bronchial tubes obstruction leads to the development of emphysema of the lungs, chronic bronchitis, pulmonary heart [6, 9, 10, 11]. Increased elasticity and reduced elasticity of the pulmonary tissue contribute to the development of polycystic lungs, bronchiectases, bullous emphysema [6, 16]. Patients with a CTD syndrome are more likely to exhibit spontaneous pneumothorax [6, 15], and they also have a recurring course of bronchopulmonary diseases [9, 10].

The purpose of the article was to study the peculiarities of the clinical course of acute bronchitis in children on the background of undifferentiated connective tissue dysplasia (UCTD).

Materials and methods. The study included 72 children aged from 2 to 5 years undergoing the hospital care because of acute simple or acute obstructive bronchitis, for the purpose of treatment or refinement of the diagnosis.

The study followed the basic bioethical provisions of the Council of Europe Convention on Human Rights and Biomedicine (04.04.1997), the World Health Association's Helsinki Declaration on Ethical Principles for Human Research (1964-2008), and the Order Ministry of Health of Ukraine No. 690 of September 23, 2009. Parents of each study patient signed an informed consent to participate in the study and all measures to ensure anonymity of patients were taken.

The assessment of the patient's condition included a complete physical examination and a laboratory-instrumental study for verifying the diagnosis, in accordance with the orders of the Ministry of Health of Ukraine No. 18 dated 13.01.2005. "On Approval of the Protocols for the Provision of Medical Aid to Children in the field of Pediatric Pulmonology" and relevant recommendations.

In the course of the study, the following methods were used: clinical-anamnestic, general-clinical, physical examination, radiography of the chest.

Functional research methods included: standard electrocardiography (ECG) at rest, ultrasound of the abdominal cavity, kidneys, heart. The level of total IgE in serum was determined using the enzyme test system «Granum» (Ukraine).

To assess the state of connective tissue metabolism, a daily excretion of the metabolite of connective tissue – oxyproline in a daily urine sample was determined, using the method of M. I. Kartashova and sponsors (2008p.). Metabolism of glycosaminoglycans (GAG) was investigated by the level of uronic acids in daily urine by reaction with carbazole by the method of D. V. Kosygin (1988). Determination of the level of GAG was performed by the method of F. S. Leontyeva and sponsors. (2008).

During the determining the availability of CTD, the levels of stigmatization (a conditional indicator that includes the total number of CTD points with a low (up to 12 points), average (13-24) and high (more than

24 points) levels (using the table "Values of indicators in the assessment" degree of severity of connective tissue dysplasia ", T. I. Kadurina, L. N. Abakumova, 2008) were taken into account.

For static processing of the results of the study, STATISTICA 7.0 software package of StatSoft Inc. was used for a personal computer on the Windows system. The statistical null hypothesis on the correspondence of the data to a normal law was verified using the Shapiro-Wilk tests which is used for the initially unknown mean value and the mean square deviation. the obtained results (the central values of the sample) are presented in the form of Median Me, the lower and upper quartile Lq, Uq for each sign – Me (Lq, Uq), because not all of the data received had normal distribution. The analysis of qualitative data included the calculation of absolute and relative frequencies for each characteristic. By the results of the calculation, a comparison of the control and the main groups was performed by checking the null hypothesis about the equality of relative frequencies using the "Probabilistic Calculator" of the application package STATISTICA using a two-way criterion of statistical significance, when it is unknown which of the groups prevails over the frequency. As a threshold level of statistical significance, the value of 0.05 was taken. Also, Mann-Whitney's non-parametric criterion for independent groups and the Wilcoxon criterion for dependent groups were used.

Results. In the course of the study 72 inpatient care patients were examined. The average age of patients was 4.5 (3.0; 5.0) years. Patients were divided into 2 groups. The 1st (main) group included 41 children with acute obstructive bronchitis, which occurred on the background of UCTD: 22 children (group 1A) and 19 children without signs of UCTD (1B group). The second (comparative) group consisted of 31 children with simple acute bronchitis (without broncho-obstructive syndrome), which occurred on the background of UCTD: 16 children (2A group) and 15 children without signs of UCTD (2B group). In the analysis of the metabolic rate in the serum of children, a decrease in the general GAG in the children of the main group was found (**Table 1**). The most significant decrease was recorded at the expense of 2 and 3 fractions, which included chondroitin -4-sulfate (the 2nd fraction) and heparan sulfate (the 3rd fraction) present in the lung tissue.

The deficiency of chondroitin-4-sulfate (which is a component of the vessel wall) and heparan sulfate (the main component of the vessel glycoprotein frame) reflects functional and structural endothelium abnormalities during bronchopulmonary diseases. Most of the function of the endothelium is realized due to its interaction with the intercellular matrix of the connective tissue, GAG are the part of the glycocalix of the endothelium and are presented in the basal membrane of the vessel wall. During acute respiratory diseases on the background of ventilation disorders and alveolar hypoxia, the disorganization of the matrix of the connective tissue is pathognomonic in maintaining the pathological process in the respiratory tract. In assessing the levels of biochemical markers for connective tissue metabolism (levels of chondroitin sulfate in the blood and uronic acid in urine), a significant increase in the level of chondroitin sulfate and in the concentration of GAG metabolites in urine by the level of uronic acids was noted. The lowest level of disorganization of connective tissue was observed in children of 2A groups with the predominantly decreased level of heparan sulfates (3rd fraction).

It was established that the phenotypic portrait of children of the main group was characterized by dysplastic skeleton, skin and its appendages, eyes and ears disorders. From the list of external manifestations of the dysmorphogenesis of this group of children, which includes 55 dysplastic signs, 24 (43.6%) were absent in the children of the comparison group. The obtained data testify that among children at the age of 1-5 years there was a diversity of dysplastic manifestations, indicating the lack of maturity of the connective tissue during this period of life. The multitude of

Table 1 – Characteristics of the parameters of the connective tissue metabolism in serum of blood and urine among children on the background of acute bronchitis (Me (Lq; Uq)

Indicator	Children with acute obstructive bronchitis		Children with acute bronchitis without broncho-obstructive disorders	
	1A group	1B group	2A group	2B group
Blood serum				
General level of GAG, unit	8,6 [8,1; 9,2]	10,3 [9,5; 13,4]	11,45 [9,3; 13,6]	10,1 [8,9; 12,6]
1st fraction, unit	6,35 [5,9; 6,9]	6,41 [6,0;6,5]	6,45 [6,1; 7,2]	6,3 [6,1; 7,1]
2nd fraction, unit	1,65 [1,5; 3,1]	2,85 [2,2; 3,3]	2,9 [2,4; 3,3]	3,05 [2,6; 3,85]
3rd fraction, unit	1,3 [1,1; 1,9]	2,5 [2,1; 3,05]	1,65 [1,1; 2,35]	3,4 [2,2; 3,9]
Chondroitin sulfates, g/l	0,118 [0,097; 0,158]	0,112 [0,092; 0,147]	0,104 [0,085; 0,118]	0,120 [0,118; 0,158]
Daily urine				
Uronic acids, mg/ml	4,65 [3,3; 6,4]	3,8 [3,3; 4,2]	4,3 [3,15; 6,75]	3,4 [3,4; 4,1]

lesions is due to the fact that the teratogenic period for many organs and systems is approximately the same. In this situation, the identification of factors that disturb the normal morphogenesis of the connective tissue becomes of particular importance.

It was established that patients in the main group more often were born from 3 or more births, in the first place from mothers at the age of 30 years and older (41.58 and 26.92%, respectively, p <0.02) than the children of the comparison group. Parents over the age of 36 years were 3 times more in the main group (10.89 and 3.08%, respectively, p> 0.05). The parents' age during the birth of children is of special importance, since it increases the risk of mutagenic influences on the maternal, parental and infant body increases.

The antenatal period of development of the main group children proceeded on the background of abnormal pregnancy in 83.17% of mothers. They had anemia (46.53 and 29.23%, respectively, p <0.01), manifestations of pregnancy gestosis (41.58 and 26.92%, respectively, p <0.02), the threat of premature abortion (46.53 and 29.23%, respectively, p <0.01), and bad habits (including smoking) more often than in the comparison group. Differences in the social status of families of patients in the surveillance groups were not registered.

In the analysis of clinical manifestations of simple bronchitis, we found that the severity of the disease determined by the degree of severity and duration of symptoms, was associated with the number of signs of UCTD. Thus, febrile fever among children of the main group was registered 2.6 times more often than in the comparison group (in 40.35 and 15.07%, respectively, p <0.001), with the timing of normalization of body temperature at 38.60% patients with UCTD delayed more than 5 days.

Characteristics of cough among children of both groups did not have significant differences except the long terms of preservation of this symptom in patients with UCTD.

Auscultatory changes were characterized by dry and damp mid-rash wheezing on the background of hard breath for 1.5-2 weeks.

Discussion. For many years authors focused their studies on early identifying children with recurrent wheezing at risk to develop asthma at school age [17]. In addition, several population-based birth cohort studies documented that 30% of children suffer from wheezing during respiratory infections before their third birthday [18].

Connective tissue dysplasia has a modifying effect on the course of acute bronchitis, resulting in greater severity and prolongation of the leading symptoms and syndromes. The study revealed the negative impacts of environmental factors and pathological course of pregnancy on the development of obstructive bronchitis and undifferentiated connective tissue dysplasia [19].

Literary evidence suggested that the search for statistically significant markers and risk criteria for the formation of bronchial obstructive syndrome in children should be still ongoing.

Multiple phenotypic traits of UCTD that cause morphofunctional changes in the bronchopulmonary system may serve as markers of the earliest age, different in severity and duration of manifestations of bronchial obstruction syndrome in children, requiring appropriate correction of therapeutic measures.

Conclusion

1. Among patients with acute bronchitis with the complication syndrome of wheezing, a phenotypic portrait was characterized by dysplastic disorder of the skeleton, skin and its appendages, eyes, ears. From the list of external manifestations of dysmorphogenesis in children of this group, which included 55 dysplastic signs, 24 (43.6%) were absent in children with acute bronchitis without wheezing syndrome.
2. The unfavorable factors of the formation of the syndrome of bronchial obstruction include the age of a mother older than 30 years and father's age older than 36 years, children born from the 3rd or more pregnancies and childbirth, and burdened with an antenatal period of development of the fetus (anemia in pregnant women, manifestations of pregnancy gestosis, threat premature abortion in the mother) and bad habits (including smoking) of mothers during this pregnancy.
3. UCTD causes prolongation of cough symptoms and physical changes (in the form of box shades of percussion sound, hard breathing, dry and damp mid-rash wheezing), which leads to the need for longer use of mucolytic drugs.
4. Among patients with acute bronchitis with the complication syndrome of wheezing with phenotypic signs of UCTD changings like a decrease in the general level of GAG, 2 and 3 GAG fractions, as well as an increase in the concentration of chondroitin sulfates in the blood serum and uronic acid levels in the urine were observed.

The prospect of further research will be the determination of certain genetic polymorphisms to identify the risks of developing bronchial obstruction syndrome in children with acute bronchitis.

References

1. Ducharme FM, Tse SM, Chauhan B. (2014). Diagnosis, management, and prognosis of preschool wheeze. *Lancet.* 2014 May 3; 383(9928): 1593-604. doi: 10.1016/S0140-6736(14)60615-2

2. Stern DA, Morgan WJ, Halonen M, Wright AL, Martinez FD. Wheezing and bronchial hyper-responsiveness in early childhood as predictors of newly diagnosed asthma in early adulthood: a longitudinal birth-cohort study. *Lancet.* 2008; 372: 1058–64. PMID: 18805334. PMCID: PMC2831297. DOI: 10.1016/S0140-6736(08)61447-6
3. Uphoff EP, Bird PK, Antó JM, Basterrechea M, von Berg A, Bergström A, et al. Variations in the prevalence of childhood asthma and wheeze in MeDALL cohorts in Europe. *ERJ Open Res*. 2017; 3: 00150-2016. PMID: 28845428. PMCID: PMC5566268. Doi: 10.1183/23120541.00150-2016
4. Martinez FD, Wright AL, Taussig LM, Holberg CJ, Halonen M, Morgan WJ. Asthma and wheezing in the first six years of life. *N Engl J Med*. 1995; 332: 133–8. PMid:7800004. doi: 10.1056/NEJM199501193320301
5. Lasso-Pirot A, Delgado-Villalta S, Spanier AJ. Early childhood wheezers: identifying asthma in later life. *J Asthma Allergy*. 2015; 8: 63-73. PMID: 26203265. PMCID: PMC4508083. doi: 10.2147/JAA.S70066
6. Fedorov IA, Rybakova OG, Stepanov OG. Diagnostika bronkhialnoi astmy u detei, perenesshikh epizody ostrogo obstruktivnogo bronkhita v doshkolnom vozraste /Diagnosis of bronchial asthma in children who had acute obstructive bronchitis at preschool age.]. *Human Sport Medicine*. 2017; 17(1): 28–35. doi: 10.14529/hsm170103
7. Luo G, Nkoy FL, Stone BL, Schmick D, Johnson MD. A systematic review of predicitve models for asthma development in children. *BMC*. *Med Inform Decis Mak*. 2015; 15: 99. PMID: 26615519. PMCID: PMC4662818. doi: 10.1186/s12911-015-0224-9
8. Halper J, Kjaer M. Basic components of connective tissues and extracellular matrix: elastin, fibrillin, fibulins,fibrinogen, fibronectin, laminin, tenascins and thrombospondins. *Adv Exp Med Biol*. 2014; 802: 31-47. PMID: 24443019. doi: 10.1007/978-94-007-7893-1_3
9. Lapshin VF. Retsidiviruyushchii bronkhit u detei: diskussionnye voprosy diagnostiki i lecheniya. Recurrent bronchitis in children: controversial issues of diagnosis and treatment]. *Pediatriya*. 2017; 2(41): 10-1. [Russian]
10. Lee P, Khoo KL. A review of current bronchoscopic interventions for obstructive airway diseases. *Ther Adv Respir Dis*. 2012; 6: 297–307. PMID: 22878625. doi: 10.1177/1753465812455448
11. Nesterenko Z.V. Retsidiviruyushchii bronkhit kak klinicheskii variant funktsionalnykh izmenenii respiratornoi sistemy u detei Recurrent bronchitis as a clinical variant of the functional changes in the respiratory system in children]. *Pediatr.* 2017; 8(5): 44–8. doi: 10.17816/PED8544-48
12. Mattiello R, Mallol J, Fischer GB. Pulmonary function in children and adolescents with postinfectious bronchiolitis obliteransiu. *J Bras Pneumol*. 2012; 4: 453–9.
13. Zhelenina LA, Galustyan AN, Platonova NB, Kuropatenko MV. Vklad perinatalnykh faktorov riska v formirovanie fenotipov bronkhialnoi astmy v detskom vozraste [Contribution of prenatal factors and in formation of asthma phenotypes in children]. *Pediatr*. 2016; 7(2): 47–56. [Russian] doi: 10.17816/PED7247-56
14. Arsentev VH, Baranov VS, Shabalov NP. *Nasledstvennye zabolevanyia soedynytelnoi tkany kak konstytutsyonalnaia prychyna polyorhannykh narushenyi u detei*. Monohrafyia. SPb; 2013. 44 s. [Russian]
15. Strelkov NS, Kyldyiarova RR, Sharaev PN, Yshmamedov YL. *Soedynytelnaia tkan u detei pry patolohyy*. Monohrafyia. Pod red RR Kyldyiarovoi. Yzhevsk; 2011. 210 s. [Russian]
16. Yvanova YY, Hnusaev SF, Koval NYu, Herasymov NA, Soldatova YA. Metabolycheskye aspekti nedyfferentsyrovannoi dysplazyy soedynytelnoi tkany u detei. *Rossyiskyi vestnyk perynatolohyy y pedyatryy*. 2012; 57(4–1): 103–11. [Russian]
17. Laura Tenero, Michele Piazza, Giorgio Piacentini. Recurrent wheezing in children. *Transl Pediatr*. 2016 Jan; 5(1): 31–6.
18. El-Gamal YM, El-Sayed SS. Wheezing in infancy. *World Allergy Organ J*. 2011 May; 4(5): 85–90. PMID: 23282443. PMCID: PMC3651148. DOI: 10.1097/WOX.0b013e318216b41f
19. Semianchuk V, Haridzhuk L, Bobrykovych O. Indicators of phagocytic component and secretory iga in children with bronchial asthma secondary to undifferentiated connective tissue dysplasia. *Georgian Med News*. 2016 Nov; (Issue): 61-7.

УДК 616.233-002.1-0.18.2-071.1-053.2

ОСОБЛИВОСТІ ФЕНОТИПІЧНИХ ПРОЯВІВ, АНАМНЕЗУ ТА МЕТАБОЛІЗМУ СПОЛУЧНОЇ ТКАНИНИ У ДІТЕЙ НА ТЛІ ГОСТРОГО БРОНХІТУ

Стрєлкова М. І., Сенаторова Г. С.

Резюме. Висока популяційна частота поширеності дисплазії сполучної тканини, унікальна роль сполучної тканини у здійсненні різних функцій органів та систем організму істотно впливає на клінічний перебіг бронхолегеневих захворювань у дітей. Відзначено взаємозв'язок між наявністю трахеобронхіальної дискінезії та іншими фенотипічними ознаками «слабкості» сполучної тканини. Клінічне значення трахеобронхіальної дискінезії полягає в тому, що вона виступає однією з причин бронхіальної обструкції та хронічного кашлю. Через механізми гіпервентиляції та локального запалення обструкція бронхів може призводити до розвитку емфіземи легенів, хронічного бронхіту, легеневого серця.

До дослідження увійшло 72 пацієнта, що знаходилися на стаціонарному лікуванні (1 група – 41 дитина з гострим обструктивним бронхітом та 2 група – 31 дитина з гострим бронхітом простим).

Для оцінки стану обміну сполучної тканини визначалися рівень глікозаміногліканів крові та добова екскреція метаболіту сполучної тканини - оксипроліну в добовій пробі сечі.

При встановленні наявності дисплазії сполучної тканини враховували рівні стигматизації (умовний показник, який включає сумарну кількість балів дисплазії сполучної тканини з виділенням низького, середнього та високого рівнів) із використанням таблиці «Значення показників в оцінці ступеня тяжкості дисплазії сполучної тканини».

Під час аналізу показників обміну сполучної тканини у сироватці крові дітей хворих на гострий бронхіт ускладнений бронхообструктивним синдромом з фенотипічними ознаками дисплазії сполучної тканини відзначаються зміни у вигляді зниження загального рівня глікозаміногліканів крові, 2 та 3 фракції глікозаміногліканів крові, а також підвищення концентрації хондроїтинсульфатів у сироватці крові та рівня уронових кислот у сечі

Фенотипічний портрет дітей першої групи характеризувався диспластичними порушеннями скелету, шкіри та її придатків, очей, вух. З переліку зовнішніх проявів дісморфогенезу дітей цієї групи, що включає 55 диспластичних ознак, 24 (43,6%) були відсутні у дітей другої групи.

Ключові слова: гострий бронхіт, дисплазія сполучної тканини, діти.

УДК 616.233-002.1-0.18.2-071.1-053.2

ОСОБЕННОСТИ ФЕНОТИПИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЙ, АНАМНЕЗА И МЕТАБОЛИЗМА СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ У ДЕТЕЙ НА ФОНЕ ОСТРОГО БРОНХИТА

Стрелкова М. И., Сенаторова Г. С.

Резюме. Высокая популяционная частота распространенности дисплазии соединительной ткани, уникальная роль соединительной ткани в осуществлении различных функций органов и систем организма существенно влияет на клиническое течение бронхолегочных заболеваний у детей. Отмечена взаимосвязь между наличием трахеобронхиальной дискинезии и другими фенотипическими признаками «слабости» соединительной ткани. Клиническое значение трахеобронхиальной дискинезии заключается в том, что она выступает одной из причин бронхиальной обструкции и хронического кашля. Через механизмы гипервентиляции и локального воспаления обструкция бронхов может приводить к развитию эмфиземы легких, хронического бронхита, легочного сердца.

В исследование вошло 72 пациента, находившихся на стационарном лечении (1 группа – 41 ребенок с острым обструктивным бронхитом и 2 группа – 31 ребенок с острым бронхитом простым).

Для оценки состояния обмена соединительной ткани определялись уровень гликозаминогликанов крови и суточная экскреция метаболита соединительной ткани – оксипролина в суточной пробе мочи.

При установлении наличия дисплазии соединительной ткани учитывали уровни стигматизации (условный показатель, включающий суммарное количество баллов дисплазии соединительной ткани с выделением низкого, среднего и высокого уровней) с использованием таблицы «Значение показателей в оценке степени тяжести дисплазии соединительной ткани».

При анализе показателей обмена соединительной ткани в сыворотке крови у детей с острым обструктивным бронхитом с фенотипическими признаками дисплазии соединительной ткани отмечаются изменения в виде снижения общего уровня гликозаминогликанов крови, 2 и 3 фракции гликозаминогликанов крови, а также повышение концентрации хондроитинсульфата в сыворотке крови и уровня уроновых кислот в моче.

Фенотипический портрет детей первой группы характеризовался диспластическими нарушениями скелета, кожи и ее придатков, глаз, ушей. Из перечня внешних проявлений дисморфогенеза детей этой группы, включающей 55 диспластических признаков, 24 (43,6%) отсутствовали у детей второй группы.

Ключевые слова: острый бронхит, дисплазия соединительной ткани, дети.

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 01.08.2019 р.
Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs05.01.210
УДК 577.151:575.174.015.3:616.853–056.7

[1]Танцура Л. М., [1]Пилипець О. Ю., [2] Танцура Є. О., [1]Третьяков Д. В.

ДОСЛІДЖЕННЯ ЗВ'ЯЗКУ ПОЛІМОРФІЗМІВ ГЕНІВ СИСТЕМИ ЦИТОХРОМУ Р450 ТА ПЕРЕБІГУ РЕЗИСТЕНТНИХ ЕПІЛЕПСІЙ У ДІТЕЙ (КЛІНІКО-ФАРМАКОГЕНЕТИЧНЕ СПІВСТАВЛЕННЯ)

[1]ДУ «Інститут неврології, психіатрії та наркології НАМН України» відділ дитячої психоневрології та пароксизмальних станів, Харків, Україна

[2]Харківський національний університет імені В.Н. Каразіна, відділення сімейної медицини, Україна

pelya_71@ukr.net

Було проведено дослідження частоти поліморфізмів генів системи цитохромів Р450 CYP2C9, CYP2C19, CYP3A4 у дітей з резистентними формами епілепсій та клініко–фармакогенетичні співставлення.

Комплексно обстежено 116 дітей з істинно резистентними епілепсіями віком від 11 місяців до 18 років (хлопчиків – 67, дівчаток – 49). Тривалість захворювання на епілепсію у дітей коливалася від 7 місяців до 17 років, вік дебюту епілепсії – від кількох днів від народження до 13 років.

Нами досліджувалося носійство наступних алелей: *CYP2C9*1, CYP2C9*2, CYP2C9*3, CYP2C19*1, CYP2C19*2, CYP2C19*3, CYP3A4*1, CYP3A4*1B.* Наявність генних поліморфізмів встановлено у 75 дітей (64,65%), при цьому ізольовані поліморфізми *CYP3A4* – у 5 дітей (4,31%), *CYP2C9* – у 17 дітей (14,65%), *CYP2C19* – у 39 дітей – 33,62% загальної групи. В 14 випадках (12,06%) було встановлено поєднання кількох генних поліморфізмів у однієї дитини.

У процесі спостереження зафіксовано феномен «немотивованої» втрати контролю нападів (без впливу будь–яких провокуючих чинників). Представлено клінічні приклади, що ілюструють цей феномен.

Проведено співставлення за низкою клінічних та параклінічних показників між групою дітей з встановленими генними мутаціями та без них.

Сформовані групи не відрізнялися за такими показниками як вік, гендерний склад, частота і типи нападів, взагалі за більшістю показників достовірних відмінностей виявлено не було. Однак, достовірно частіше ($p<0,05$) в групі пацієнтів з виявленими поліморфізмами генів, порівняно з групою без генних мутацій, спостерігалися сторонні ефекти терапії, при чому це стосується саме таких показників як тяжкі сторонні ефекти і агравація нападів, випадків, коли йшлося не тільки про скасування антиепілептичних препаратів, що викликав небажану сторонню реакцію, а й про надання пацієнтам допомоги в умовах стаціонару. Феномен «немотивованої» втрати контролю нападів у пацієнтів з встановленими генними мутаціями також спостерігався частіше ($p<0,05$). Різниця між групами за частотою нетяжких сторонніх ефектів виявилася недостовірною ($p>0,05$).

Визначені відмінності є аргументом на користь ролі досліджуваних генних поліморфізмів в метаболізмі антиепілептичних препаратів, яка клінічно реалізується (через нестабільність, коливання концентрацій антиепілептичних препаратів) у вигляді сторонніх ефектів, насамперед, тяжких, і втрати контролю нападів, не пов'язаної з зовнішніми чинниками.

Показано, що пацієнтам з епілепсіями за наявності поліморфізмів генів системи цитохрому Р450 необхідно проводити: більш часті, порівняно з дітьми з відсутністю поліморфізмів, клінічні огляди та електроенцефалографічний контроль; детальне опитування пацієнтів та їх батьків і родичів щодо повторення нападів та/або «нових» видів епілептичних пароксизмів; обов'язкову корекцію антиепілептичної терапії за умови виявлення негативної динаміки електроенцефалографічних показників (особливо – появи типових епілептичних патернів у пацієнтів з попередньо досягнутою нормалізацією електроенцефалографічної картини) навіть за відсутності клініки будь–яких пароксизмальних розладів.

Ключові слова: діти, резистентні епілепсії, поліморфізми генів, цитохром Р450.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дослідження є фрагментом

НДР «Визначити значення поліморфізму генів системи цитохромів Р450 в механізмах виникнення фармакорезистентних форм епілепсій у дітей, оптимізувати підходи до діагностики та лікування», № держ. реєстрації 0117U003074. Шифр НАМН.ПГ.9Ф.17.

Вступ. Одним з питань дитячої епілептології, що незмінно залишається актуальним та дискусійним, є питання ремісії нападів та ремісії епілепсії як захворювання. При цьому є остаточно не визначеними як дефініції самого поняття «ремісія епілепсії», так і підходи до прогнозування перебігу захворювання з точки зору стійкості досягнутої компенсації та роль різних чинників у втраті контролю нападів [1, 2].

Особливої гостроти ці питання набувають у випадках резистентних до терапії епілепсій, коли досягнення ремісій є надзвичайно складним, підбір ефективної та безпечної протиепілептичної терапії часто триває роками і потребує неабияких зусиль як з боку лікаря-епілептолога, так і з боку родини, в якій є дитина з епілепсією. При цьому зрив ремісії, крім несприятливого клінічного значення, має значний негативний соціально–психологічний вплив.

Більшістю авторів серед чинників, які призводять до зривів компенсації епілепсій, провідними вважаються наступні: 1) порушення загального та медикаментозного режиму, в тому числі – швидке скасування препаратів та/або зміна терапевтичної схеми; 2) невідповідність дози препарату вазі дитини, особливо в період активного росту; 3) декомпенсація епілептичного ураження; 4) повторні епілептогенні впливи: черепно–мозкові травми, нейроінфекції та інші; 5) загальні інфекції та соматичні захворювання; 6) ендокринні причини, пов'язані з пубертатом та вагітністю; 7) поява ознак непереносимості того чи іншого протиепілептичного засобу зі скасуванням останнього та, відповідно, зі зміною програми медикаментозного лікування [3, 4, 5, 6].

Однак в практичній роботі часто виникають клінічні ситуації, в яких втрата контролю нападів стається «без будь-яких причин» і не може бути пояснена жодним з перерахованих вище або іншими чинниками. В якості одного з факторів ризику декомпенсації епілепсії може розглядатися недосконаліть метаболізму антиепілептичних препаратів (АЕП), перш за все – генетично обумовлена, а саме – генний поліморфізм, який впливає на фармакокінетику та фармакодинамику АЕП [7, 8].

Основними генами-кандидатами в категорію генів, що кодують ферменти метаболізму ліків, є ті, що кодують різні ферменти системи цитохрому Р450 (CYP450), які забезпечують першу фазу метаболізму АЕП. Щонайменше вісім ізоферментів беруть участь у метаболізмі АЕП [9, 10]. Наявність функціональних поліморфізмів відповідних генів, що лежать в основі алельних змін, може призводити до змін концентрації АЕП у плазмі крові, зниженню їх ефективності та/або виникненню небажаних ефектів лікарських засобів [11, 12].

Знання про роль певних поліморфізмів в метаболізмі різних АЕП постійно оновлюються в зв'язку з продовженням та поглибленням досліджень в цьому напрямку, на теперішній час найбільш важливими для метаболізму АЕП вважаються ферменти CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A3, CYP3A4. Велика кількість робіт присвячена аналізу у пацієнтів з епілепсіями поліморфізмів генів *CYP2C9*, *CYP2C19* та *CYP3A4*, які мають значення: *CYP2C9* – в обміні вальпроатів, фенітоїну, барбітуратів; *CYP2C19* – вальпроатів, фенітоїну, фенобарбіталу, зонісаміду, клобазаму, фелбамату; *CYP3A4* – карбамазепіну, етосукциміду, топірамату, клоназепаму, клобазаму, зонісаміду [13–21].

Гіпотеза про наявність зв'язку між поліморфізмами генів системи цитохромів Р450 та перебігом резистентних епілепсій у дітей (перш за все, з втратою досягнутого контролю нападів) обумовила мету даної роботи.

Мета дослідження. Дослідити частоту поліморфізмів генів системи цитохромів Р450 CYP2C9, CYP2C19, CYP3A4 у дітей з резистентними формами епілепсій та провести клініко-фармакогенетичні співставлення.

Матеріал та методи дослідження. Було обстежено 116 дитини віком від 11 місяців до 18 років (хлопчиків – 67, дівчаток – 49).

Всі пацієнти спостерігалися співробітниками відділу (термін спостереження пацієнтів до моменту їх включення в дослідження становив від 3 місяців до 16 років), комплексне обстеження пацієнтів проводилося під час їх стаціонарного лікування в клініці ДУ «Інститут неврології, психіатрії та наркології НАМН України». В подальшому проводилися регулярні планові комплексні огляди з метою оцінки динаміки перебігу захворювання.

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. Батьки або родичі кожного пацієнта підписували інформовану згоду на участь у дослідженні, і були вжиті всі заходи для забезпечення анонімності пацієнтів.

В роботі було використано наступні ***методи***: клініко–анамнестичний; клініко–неврологічний; клініко–психопатологічний; нейрофізіологічний –

електроенцефалографічний (ЕЕГ) з використанням рутинного запису з функціональними навантаженнями, ЕЕГ після депривації нічного сну, тривалого моніторингу та відеомоніторингу ЕЕГ, моніторингу ЕЕГ під час нічного та/або денного сну; методи нейровізуалізації (ядерно-магнітно-резонансна томографія головного мозку); генетичний (алельспецифічна полімеразно-ланцюгова реакція); методи математичної статистики (аналіз достовірності відмінностей за низкою показників між групами пацієнтів проводився з використанням критерію χ-квадрат, різницю вважали достовірною при p<0,05) .

Використання даних методів було схвалено на засіданні комісії з питань етики та деонтології при ДУ «Інститут неврології, психіатрії та наркології НАМН України».

Результати дослідження. Тривалість захворювання на епілепсію у дітей коливалася від 7 місяців до 17 років, переважали пацієнти з тривалістю хвороби більше 2 років – 31,89% та більше 5 років – 43,96%. Вік дебюту епілепсії коливався від кількох днів від народження до 13 років, при цьому в 39 випадках (33,62%) перші напади було діагностовано у віці до 1 року. Щодо форм захворювання, то у 108 дітей (93,10%) було встановлено симптоматичну форму епілепсії, у 7 (6,03%) – криптогенну і лише у 1 (0,86%) – ідіопатичну. В структурі типів епілептичних нападів переважали фокальні – 27 дітей (23,28%) та фокальні в поєднанні з вторинно–генералізованими – 77 дітей (66,38%), у 8 дітей (6,82%) спостерігалися поліморфні напади, в 4 випадках (3,45%) встановлено діагноз синдрому Веста, в 3 (2,58%) – синдрому Ленокса-Гасто, в 1 (0,86%) – дитячої абсанс-епілепсії.

Детально аналізувалися етіологічні чинники симптоматичних епілепсій, особливості неврологічного та психічного статусу пацієнтів, структурні зміни речовини головного мозку за даними ЯМРТ, електроенцефалографічні характеристики в процесі динамічного спостереження. Враховуючи мету дослідження, особливу увагу було приділено аналізу фармакотерапії обстежуваних дітей, з оцінкою наступних показників: відповідь на перший призначений АЕП, кількість спроб антиепілептичної терапії на момент включення в дослідження, АЕП, які отримував пацієнт протягом захворювання та їх кількість в схемі лікування на теперішній час, ефективність протиепілептичної терапії, чинники (ятрогенні та пов'язані з порушеннями комплайєнсу), що могли призвести до формування резистентності захворювання, сторонні ефекти терапії АЕП з визначенням їх тяжкості.

В процесі динамічного спостереження за пацієнтами та при ретельному дослідженні анамнестичних даних нами були відмічено своєрідний феномен.

Він полягав в тому, що після досягнення контролю нападів, яка супроводжувалася значними позитивними змінами електроенцефалографічних показників, а в деяких випадках – навіть практичною нормалізацією ЕЕГ-картини, за певний час (від 1,5–2 місяців до 1 року), напади відновлювалися, з тією ж частотою та структурою, або навіть з появою більш тяжких чи «нових» варіантів нападів. Подібний феномен був чітко зафіксований нами у 34 обстежених (29,31%). При цьому враховувалися лише випадки, коли втрата контролю нападів відбувалася за відсутності будь-яких провокацій (супутні захворювання, порушення режиму прийому та дозування та інших), тобто на тлі «повного благополуччя».

Всім 116 пацієнтам було проведено генетичне дослідження. Вибір алелей для вивчення базувався на даних літературних джерел про роль саме цих поліморфізмів в метаболізмі АЕП, популяційних даних щодо їх поширеності в різних регіонах та країнах світу як серед здорових добровольців, так і у пацієнтів з епілепсіями, нами досліджувалося носійство наступних алелей: *CYP2C9*1, CYP2C9*2, CYP2C9*3, CYP2C19*1, CYP2C19*2, CYP2C19*3, CYP3A4*1, CYP3A4*1B.*

Результати фармакогенетичного дослідження наведено в **таблиці 1**.

Таблиця 1 – Частота досліджуваних поліморфізмів генів у дітей (N=116)

Досліджувані гени	Абсолютна кількість	%
CYP3A4	5	4,31
CYP2C9	17	14,65
CYP2C19	39	33,62
Комбінації генів	14	12,06
Всього	75	64,65

З метою визначення можливих особливостей клінічних, клініко–анамнестичних характеристик, перебігу епілепсій в залежності від результатів фармакогенетичного дослідження , пацієнти були розподілені на дві групи. До першої групи увійшло 75 дітей з встановленими генними мутаціями. Другу групу склала 41 дитина, у яких при фармакогенетичному дослідженні мутантних алелей виявлено не було.

Порівняльний аналіз груп проводився за всіма досліджуваними показниками, які були означені вище.

Сформовані групи не відрізнялися за такими показниками як вік, гендерний склад, частота і типи нападів, взагалі за більшістю показників достовірних відмінностей виявлено не було.

Однак, за такими аспектами як: небажані сторонні ефекти антиепілептичної терапії, в тому числі – аггравація нападів та феномен «немотивованої» втрати контролю нападів, встановлені статистично значущі відмінності між групами.

Результати співставлення цих показників між пацієнтами обстежуваних груп представлено в **таблиці 2**.

Таким чином, достовірно частіше ($p<0,05$) в групі пацієнтів з виявленими поліморфізмами генів, порівняно з групою без генних мутацій, спостерігалися сторонні ефекти терапії, при чому це стосується саме таких показників як тяжкі сторонні ефекти і аггравація нападів, випадків, коли йшлося не тільки про скасування АЕП, що викликав небажану сторонню реакцію, а й про надання пацієнтам допомоги в умовах стаціонару. Феномен «немотивованої» втрати контролю нападів, своєрідного «зісковзування», у пацієнтів з встановленими генними мутаціями також спостерігався частіше ($p<0,05$). Різниця між групами за частотою нетяжких сторонніх ефектів виявилася недостовірною ($p>0,05$).

Визначені відмінності є аргументом на користь ролі досліджуваних генних поліморфізмів в метаболізмі АЕП, які клінічно реалізується (через нестабільність, коливання концентрацій АЕП) у вигляді сторонніх ефектів, насамперед, тяжких, і втрати контролю нападів, не пов'язаної з зовнішніми чинниками.

Наведені нижче клінічні приклади ілюструють особливості перебігу захворювання у дітей з поліморфізмами генів системи цитохрому Р450.

Клінічний приклад 1. Дитина Микола Д., 8 років.

Діагноз: Симптоматична епілепсія (фокальні та вторинно-генералізовані напади), лікворно-гіпертензійний синдром внаслідок перенесеної черепно–мозкової травми. За даними ЯМРТ-дослідження головного мозку: МР-ознаки кистозно-гліозної трансформації правої тім'яної долі постконтузійного характеру. Антиепілептична терапія: карбамазепін в добовій дозі 20 мг/кг маси тіла. При фармакогенетичному дослідженні визначено наявність алелі CYP3A4* 1B (можливий вплив на метаболізм карбамазепіну).

Було досягнуто контроль нападів, ремісія становила 7 місяців. Картина ЕЕГ на етапі виписки з відділення, де пацієнт знаходився задля підбору лікування, представлена на **рис. 1**.

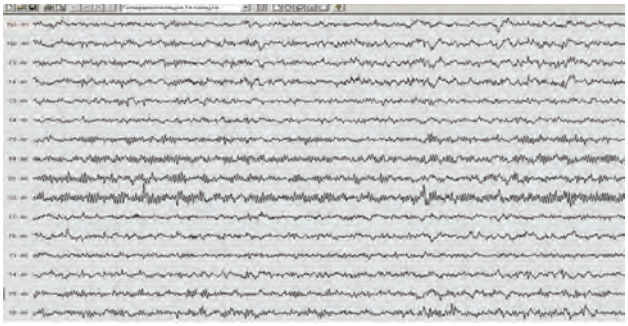


Рис. 1. ЕЕГ пацієнта Миколи Д. на момент досягнення контролю нападів

На представленому фрагменті дані біоелектричної активності без значущих патологічних проявів.

При контрольному огляді через 3 місяці за відсутності будь-яких пароксизмальних клінічних проявів, зміни ваги дитини та будь-яких провокуючих чинників було зафіксовано наступні показники ЕЕГ (**рис. 2**).

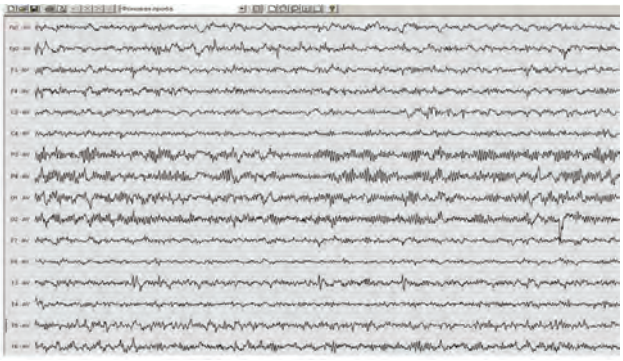


Рис. 2. ЕЕГ дитини Миколи Д. на контрольному огляді

Зафіксовано типову епілептичну активність у вигляді частих комплексів пік-хвиля в лівому скроневому відведенні, як на фоновому запису, так і на тлі функціональних навантажень.

Таблиця 2 – Сторонні ефекти терапії та особливості перебігу епілепсії у пацієнтів обстежуваних груп (N=116)

Показник	Пацієнти з генними мутаціями (N=75)		Пацієнти без генних мутацій (N=41)		Достовірність відмінностей
	абс. кількість	%	абс. кількість	%	
Небажані сторонні явища (всього)	46	61,33	13	31,70	$p < 0,05$
Небажані сторонні явища – тяжкі	39	52,00	6	14,63	$p < 0,05$
Небажані сторонні явища – нетяжкі	7	9,33	7	17,07	$p > 0,05$
Аггравація нападів	18	24,00	3	7,31	$p < 0,05$
«Немотивована» втрата контролю нападів	29	38,66	5	12,19	$p < 0,05$

За даними повторного ЯМРТ-дослідження головного мозку – зберігаються МР-ознаки кистозно-гліозної трансформації правої тім'яної долі постконтузійного характеру, без змін відносно попереднього дослідження. Було прийнято рішення про корекцію дози АЕП – доза карбамазепіна збільшена до 23 мг/кг маси тіла на добу. Однак, через 1,5 місяці з інтервалом у 2 тижні у дитини було зафіксовано 2 типові фокальні епілептичні напади (клінічна картина відмінна від попередньої). Проведено подальшу корекцію дози – на теперішній час доза карбамазепіну становить 25 мг/кг маси тіла на добу, загальний стан задовільний, контроль нападів становить 1 рік. Досягнуто стабілізацію показників ЕЕГ (**рис. 3**).

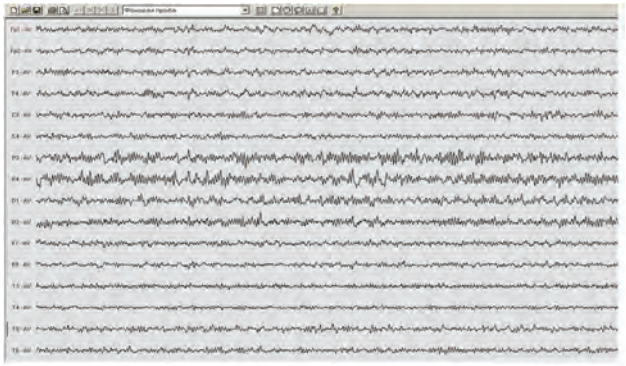


Рис. 3. ЕЕГ дитини Миколи Д. після корекції терапії

Клінічний приклад 2. Дитина Арина Л., 5 років.

Діагноз: Туберозний склероз – симптоматична епілепсія, часті фокальні напади, серійний перебіг, затримка темпів психомовного розвитку, гіпердинамічний, лікворно-гіпертензійний синдроми.

За даними ЯМРТ-дослідження головного мозку: на серії отриманих томограм визначаються множинні дрібні вузли у вигляді гамартом до 5 мм в діаметрі, локалізовані на стінках бокових шлуночків субепендімально та поодинокий аналогічний вузол в коркових парасагітальних відділах лівої тім'яної долі. Описані субепендімальні вузли та корковий вузол вказаної локалізації характерні для туберозного склерозу.

Контроль нападів досягнуто на тлі прийому комбінації АЕП:

- вальпроєва кислота в добовій дозі 20 мг/кг маси тіла;
- карбамазепін в добовій дозі 20 мг/кг маси тіла;
- леветірацетам в добовій дозі 45 мг/кг маси тіла.

За даними фармакогенетичного дослідження встановлено наявність поліморфізмів генів *CYP2C19* та *CYP3A4* (можливий вплив на метаболізм вальпроату та карбамазепіну).

Ремісія нападів становила близько 1,5 року. Спостерігалася значна позитивна динаміка з боку моторного та психомовного розвитку дитини, нормалізація поведінки. Було досягнуто нормалізацію показників ЕЕГ (**рис. 4**).

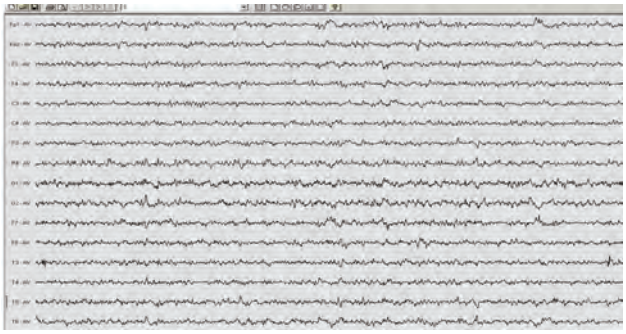


Рис. 4. ЕЕГ Арини Л. на етапі досягнення контролю нападів

При черговому контрольному візиті, проведеному за 4 місяці, при цьому вага дитини стабільна, про інтеркурентні захворювання не повідомляється, виявлено значну негативну динаміку ЕЕГ (**рис. 5**).

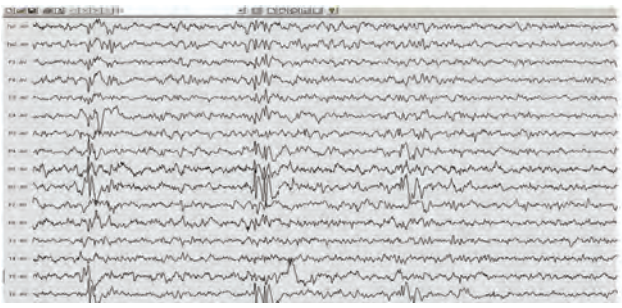


Рис. 5. ЕЕГ Арини Л. при контрольному обстеженні

Зафіксовано типову епілептичну активність у вигляді комплексів пік-хвиля, пік-повільна хвиля з акцентом в правих відведеннях (переважно скронянопотилиця).

При повторному детальному опитуванні матері було з'ясовано, що протягом останніх 2,5-3 тижнів у дівчини значно наросли поведінкові розлади – підвищена збудливість, «істерики», а також з'явилися епізоди раптового сміху тривалістю до кількох хвилин, практично не пов'язані з обставинами та ситуацією. В контексті з анамнестичними та ЕЕГ–даними вищеописані епізоди сміху розцінені як фокальні епілептичні напади.

З урахуванням етіології епілепсії (туберозний склероз), проведено повторне ЯМРТ-дослідження головного мозку, негативної динаміки вогнищевих змін речовини головного мозку не виявлено.

В плані корекції антиепілептичної терапії – збільшено дозу карбамазепіну до 25 мг/кг маси

тіла на добу. При оцінці клінічного стану дитини за 3 тижні мати відзначає помітну позитивну динаміку – дівчинка стала помітно спокійнішою, протягом останніх двох тижнів епізодів «сміху» не фіксували. Продовжується спостереження.

Обговорення отриманих результатів. Наведені приклади наочно ілюструють таку особливість перебігу епілепсій як «немотивована» втрата контролю нападів. На теперішній час ми не можемо з впевненістю стверджувати, що саме наявність поліморфізмів генів системи цитохрому Р450 є основною причиною такої своєрідної «нестійкості» стану, підвищеного ризику зриву ремісій. Не можливо повністю виключити вплив на метаболізм АЕП та ферментативну активність цитохромів таких чинників, як певні харчові продукти, супутні лікарські засоби, навіть прийняті ситуативно, та інших. Дослідженнь поліморфізмів генів системи цитохрому Р450 з охопленням такої кількості алелей у дітей з резистентними епілепсіями, в контексті з детальним аналізом перебігу захворювання та електроенцефалографічними показниками, до теперішнього часу проведено не було, отримані результати розцінюються як аргумент на користь доцільності поглибленого вивчення даного питання. Положення про те, що за наявності генних мутацій, які визначають патологію функціонування відповідних ферментів, концентрація АЕП в крові пацієнтів може зазнавати значних коливань і саме нестабільність концентрації може призводити до втрати контролю нападів, потребує перевірки і дослідження в цьому напрямку планується продовжити.

Висновки

1. Окремі однонуклеотидні поліморфізми та їх комбінації визначені нами у 75 пацієнтів (64,65%) з резистентними формами епілепсій. Ізольовані поліморфізми гену CYP2C19 спостерігалися у 39 пацієнтів (33,62% загальної групи), гену CYP2C9 у 17 обстежених (14,65% загальної групи), гену CYP3A4 – у 5 дітей (4,31% обстежених загальної групи), у 14 пацієнтів (12,06% загальної групи) встановлено наявність комбінацій поліморфізмів різних генів.
2. В групі дітей з виявленими поліморфізмами генів, порівняно з пацієнтами з нормальним генотипом, достовірно частіше ($p<0,05$) спостерігалися сторонні ефекти антиепілептичної терапії (тяжкі небажані реакції та агравація нападів) і втрата контролю нападів за відсутності впливу негативних зовнішніх чинників.
3. Пацієнтам з епілепсіями за наявності поліморфізмів генів системи цитохрому Р450 показані: більш часті, порівняно з дітьми з відсутністю поліморфізмів, клінічні огляди та ЕЕГ-контроль; детальне опитування пацієнтів та їх батьків і родичів щодо повторення нападів та/або «нових» видів епілептичних пароксизмів; обов'язкова корекція антиепілептичної терапії за умови виявлення негативної динаміки показників ЕЕГ (особливо – появи типових епілептичних патернів у пацієнтів з попередньо досягнутою нормалізацією картини ЕЕГ) навіть за відсутності клініки будь–яких пароксизмальних розладів.

Перспективи подальших досліджень. В подальшому, крім накопичення клінічних та параклінічних даних з тематики роботи, в тому числі – отриманих в ході тривалого динамічного спостереження дітей з резистентними епілепсіями, планується вивчення активності досліджуваних цитохромів, що дозволить ще чіткіше оцінити вплив поліморфізмів відповідних генів на ефективність та безпечність антиепілептичної терапії.

References

1. Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, Bogacz A, Cross HJ, Elger ChE, et al. A practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia*. 2014; 55(4): 475–82. PMID: 24730690. doi: 10.1111/epi.12550
2. Gromov SA, Sivakova NA, Korsakova EA, Kataeva MF Epilepsiya: klassifikaciya remissij pripadkov bolezni, ih kliniko–psihologo–nejrofiziologicheskoe obosnovanie, voprosy diagnostiki i farmakoterapii. *Obozrenie psihiatrii i medicinskoj psihologi. 2017; 3: 34–40.*
3. Berg AT, Shinnar S, Levy SR, Testa FM, Smith–Rapaport S, Beckerman B, et al. Two–year remission and subsequent relapse in children with newly diagnosed epilepsy. *Epilepsia*. 2001 Dec; 42(12): 1553–62. PMID: 11879366. doi: 10.1046/j.1528-1157.2001.21101.x
4. Sillanpää M, Schmidt D. Prognosis of seizure recurrence after stopping antiepileptic drugs in seizure–free patients: A long–term population–based study of childhood–onset epilepsy. *Epilepsy and Behavior*. 2006; 8: 713–9. PMID: 16616648. Doi: 10.1016/j.yebeh.2006.02.014
5. Geerts A, Arts WF, Stroink H, Peeters E, Brouwer O, Peters B, et al. Course and outcome of childhood epilepsy: A 15–year follow–up of the follow–up of the Dutch Study of Epilepsy in Childhood. *Epilepsia.* 2010; 51(7): 1189–97. PMID: 20557350. doi: 10.1111/j.1528-1167.2010.02546.x
6. Rogacheva TA. *Zakonomernosti stanovleniya i techeniya remissii pri epilepsii.* Abstr. Dr. Sci. (Med.). M; 2006. 319 s. [Russian]
7. Löscher W, Klotz U, Zimprich F, Schmidt D. The clinical impact of pharmacogenetics on the treatment of epilepsy. *Epilepsia*. 2009 Jan; 50(1): 1–23. PMID:18627414. doi: 10.1111/j.1528–1167.2008.01716.x

8. Sánchez MB, Herranz JL, Leno C, Arteaga R, Oterino A, Valdizán EM, et al. Genetic factors associated with drug–resistance of epilepsy: relevance of stratification by patient age and aetiology of epilepsy. *Seizure.* 2010 Mar; 19(2): 93–101. PMID: 20064729. doi: 10.1016/j.seizure.2009.12.004
9. Lewis DF. 57 varieties: The human cytochromes P450. *Pharmacogenomics.* 2004; 5(3): 305–18. PMID: 15102545. doi: 10.1517/phgs.5.3.305.29827
10. Ingelman–Sundberg M. Human drug metabolising cytochrome P450 enzymes: Properties and polymorphisms. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*. 2004; 369(1): 89–104. PMID: 14574440. doi: 10.1007/s00210-003-0819-z
11. Anderson GD. Pharmacogenetics and enzyme induction/inhibition properties of antiepileptic drugs. *Neurology.* 2004; 63: 3–8. PMID: 15557548. doi: 10.1212/WNL.63.10_suppl_4.S3
12. Saruwatari J, Ishitsu T, Seo T, Shimomasuda M, Okada Y, Goto S, et al. The clinical impact of cytochrome P450 polymorphisms on the anti–epileptic drug therapy. *Epilepsy Seizure*. 2010; 3: 34–50. doi: 10.3805/eands.3.34
13. Kang P, Liao M, Wester MR, Leeder JS, Pearce RE, Correia MA. CYP3A4–Mediated carbamazepine (CBZ) metabolism: formation of a covalent CBZ–CYP3A4 adduct and alteration of the enzyme kinetic profile. *Drug Metab Dispos*. 2008; 36: 490–9. PMID: 18096676. PMCID: PMC2881839. doi: 10.1124/dmd.107.016501
14. Seo T, Nagata R, Ishitsu T, Murata T, Takaishi C, Hori M, et al. Impact of CYP2C19 polymorphisms on the efficacy of clobazam therapy. *Pharmacogenomics*. 2008; 9: 527–37. PMID: 18466100. doi: 10.2217/14622416.9.5.527
15. Bajpai M, Roskos LK, Shen DD, Levy RH. Roles of cytochrome P450 2C9 and cytochrome P450 2C19 in the stereoselective metabolism of phenytoin to its major metabolite. *Drug Metab Dispos*. 1996; 24: 1401–3.
16. Van der Weide J, Steijns LS, van Weelden MJ, de Haan K. The effect of genetic polymorphism of cytochrome P450 CYP2C9 on phenytoin dose requirement. *Pharmacogenetics.* 2001; 11: 287–91. PMID: 11434505. doi: 10.1097/00008571-200106000-00002
17. Silvado CE, Terra VC, Twardowschy CA. CYP2C9 polymorphisms in epilepsy: influence on phenytoin treatment. *Pharmgenomics Pers Med*. 2018; 11: 51–8. PMID: 29636628 PMCID: PMC5880189. doi: 10.2147/PGPM.S108113
18. Hung CC, Lin CJ, Chen CC, Chang CJ, Liou HH. Dosage recommendation of phenytoin for patients with epilepsy with different CYP2C9/CYP2C19 polymorphisms. *Ther Drug Monit*. 2004; 26: 534–40. PMID: 15385837. doi: 10.1097/00007691-200410000-00012
19. Goto S, Seo T, Murata T, Nakada N, Ueda N, Ishitsu T, et al. Population estimation of the effects of cytochrome P450 2C9 and 2C19 polymorphisms on phenobarbital clearance in Japanese. *Ther Drug Monit*. 2007; 29: 118–21. PMID: 17304159. doi: 10.1097/FTD.0b013e318030def0
20. Jiang D, Bai X, Zhang Q, Lu W, Wang Y, Li L, et al. Effects of CYP2C19 and CYP2C9 genotypes on pharmacokinetic variability of valproic acid in Chinese epileptic patients: nonlinear mixed–effect modeling. *Eur J Clin Pharmacol.* 2009; 65: 1187–93. PMID: 19756559. doi: 10.1007/s00228-009-0712-x
21. Monostory K,' Nagy A, Tóth K, Bűdi T, Kiss Á, Déri M, et al. Relevance of CYP2C9 Function in Valproate Therapy. *Curr Neuropharmacol*. 2019 Jan; 17(1): 99–106. PMID: 29119932. PMCID: PMC6341495. Doi: 10.2174/1570159X15666171109143654
22. Hachad H, Ragueneau–Majlessi I, Levy RH. New antiepileptic drugs: review on drug interactions. *Ther Drug Monit*. 2002; 24: 91–103. PMID: 11805729. doi: 10.1097/00007691-200202000-00016
23. Orsini A, Esposito M, Perna D, Bonuccelli A, Peroni D, Striano P. Personalized medicine in epilepsy patients. *Transl Genet Genom*. 2018; 2: 16. doi: 10.20517/jtgg.2018.14
24. Baulac M. Introduction to zonisamide. *Epilepsy Res*. 2006; 68: 3–9. PMID: 16413170. doi: 10.1016/j.eplepsyres.2005.11.004

УДК 577.151:575.174.015.3:616.853–056.7

ИССЛЕДОВАНИЕ СВЯЗИ ПОЛИМОРФИЗМОВ ГЕНОВ СИСТЕМЫ ЦИТОХРОМА Р450 И ТЕЧЕНИЯ РЕЗИСТЕНТНЫХ ЭПИЛЕПСИЙ У ДЕТЕЙ (КЛИНИКО–ФАРМАКОГЕНЕТИЧЕСКОЕ СОПОСТАВЛЕНИЕ)

Танцура Л. Н., Пилипец Е. Ю., Танцура Е. А., Третьяков Д. В.

Резюме. Было проведено исследование частоты полиморфизмов генов системы цитохромов Р450 CYP2C9, CYP2C19, CYP3A4 у детей с резистентными формами эпилепсий и клинико–фармакогенетические сопоставления.

Комплексно обследовано 116 детей с истинно резистентными эпилепсиями в возрасте от 11 месяцев до 18 лет (мальчиков – 67, девочек – 49). Длительность заболевания эпилепсией у детей колебалась от 7 месяцев до 17 лет, возраст дебюта заболевания – от нескольких дней от рождения до 13 лет.

Нами было исследовано носительство таких аллелей: *CYP2C9*1, CYP2C9*2, CYP2C9*3, CYP2C19*1, CYP2C19*2, CYP2C19*3, CYP3A4*1, CYP3A4*1B. Наличие генных полиморфизмов установлено у 75 детей (64,65%), при этом изолированные полиморфизмы CYP3A4 – у 5 детей (4,31%), CYP2C9* – у 17 детей (14,65%), *CYP2C19* – у 39 детей – 33,62%. В 14 случаях (12,06%) было установлено сочетание нескольких генных полиморфизмов у одного ребенка.

В процессе наблюдения был зафиксирован феномен «немотивированной» потери контроля припадков (без влияния каких–либо провоцирующих факторов). Представлены клинические примеры, иллюстрирующие данный феномен.

Проведено сопоставление по ряду клинических и параклинических показателей между группой детей с установленными генетическими мутациями и без них.

Сформированные группы не отличались по таким показателям как возраст, гендерный состав, частота и тип припадков, вообще по большинству показателей достоверных отличий выявлено не было. Однако достоверно чаще ($p<0,05$) в группе пациентов с выявленными полиморфизмами генов, в сравнении с группой без мутаций, отмечались побочные эффекты терапии, причем это касается именно таких показателей как тяжелые побочные эффекты и аггравация припадков, случаев, когда речь шла не только об отмене антиэпилептических препаратов, который вызвал нежелательную побочную реакцию, но и об оказании пациентам помощи в условиях стационара. Феномен «немотивированной» потери контроля припадков у пациентов с установленными генными мутациями также наблюдался чаще ($p<0,05$). Разница между группами по частоте нетяжелых побочных эффектов оказалась недостоверной ($p>0,05$).

Выявленные отличия являются аргументом в пользу роли исследуемых генных полиморфизмов в метаболизме антиэпилептических препаратов, которая клинически реализуется (через нестабильность, колебания концентрации антиэпилептических препаратов) в виде побочных эффектов, в первую очередь, тяжелых, и потери контроля припадков, не связанной с внешними факторами.

Показано, что пациентам с эпилепсиями при наличии полиморфизмов генов системы цитохрома Р450 необходимо проводить: более частые, по сравнению с детьми без полиморфизмов, клинические осмотры и контроль электроэнцефалографической картины; подробный опрос пациентов и их родителей и родственников относительно повтора припадков и/или «новых» видов эпилептических пароксизмов; обязательную коррекцию антиэпилептической терапии при условии негативной динамики показателей электроэнцефалографической картины (особенно – появлении типичных эпилептических паттернов у пациентов с достигнутой нормализацией картины электроэнцефалографической картины) даже при отсутствии клиники каких–либо пароксизмальных расстройств.

Ключевые слова: дети, резистентные эпилепсии, полиморфизмы генов, цитохром Р450.

UDC 577.151:575.174.015.3:616.853–056.7

Investigation of Connection of Polymorphism Genes of the Cytochrome P450 System and the Course of Resistant Epilepsy in Children (Clinical–Pharmacogenetic Comparison)

Tantsura L. M., Pylypets O. Yu., Tantsura Ye. O., Tretiakov D. V.

Abstract. In order to find out the connection between the polymorphism of P450 cytochrome genes and the course of resistant epilepsy in children (first of all, with the loss of achieved control), we conducted investigation of the frequency of polymorphisms of cytochrome P450 system genes *CYP2C9, CYP2C19* and *CYP3A4* in children with resistant forms of epilepsy and clinical–pharmacogenetic comparisons.

Material and methods. 116 children with truly resistant epilepsy aged from 11 months to 18 years were examined comprehensively (boys – 67, girls – 49). In the course of study we used: clinical anamnestic; clinical and neurological; clinical and psychopathological; neurophysiological (electroencephalographic) methods, method of neuroimaging (nuclear magnetic resonance imaging of the brain); genetic (allelespecific polymerase–chain reaction); methods of mathematical statistics. The duration of epilepsy in children ranged from 7 months to 17 years, the age of onset of epilepsy ranged from several days from birth to 13 years.

Results and discussion. The selection of alleles for pharmacogenetic research was based on literature sources on the role of these polymorphisms in antiepileptic drugs metabolism, population data on their prevalence in various regions and countries both in healthy volunteers and in patients with epilepsy, we investigated the carrier of the following alleles: *CYP2C9*1, CYP2C9*2, CYP2C9*3, CYP2C19*1, CYP2C19*2, CYP2C19*3, CYP3A4*1*, *CYP3A4*1B*. The presence of gene polymorphisms was found in 75 children (64.65%), with isolated CYP3A4 polymorphisms in 5 children (12.05%), CYP2C9 in 17 children (14.65%), CYP2C19 – in 39 children (33.62%) of the total patient group. In 14 cases (12.06%) we found a combination of multiple gene polymorphisms in one child.

In the process of observation, the phenomenon of "non–motivated" loss of control of seizure attacks (without the influence of any provocative factors) was recorded. Clinical examples are presented to illustrate this phenomenon. We conducted the comparison of a number of clinical and paraclinical parameters between a group of children with and without established gene mutations.

The formed groups did not differ in such indicators as age, gender composition, frequency and types of attacks, in general, no significant differences were found in most indicators. However, side effects of therapy were observed significantly more frequently ($p<0.05$) in the group of patients with detected gene polymorphisms than in the group without gene mutations, with this being true for such indicators as severe side effects and aggravation of seizures, when it was not only about the cancelation of the antiepileptic drugs, which caused an undesirable side reaction, but also about helping patients in the hospital. The phenomenon of "non–motivated" loss of seizure control in patients with established gene mutations was also observed more frequently ($p<0.05$). The difference between the groups in the frequency of non–severe side effects was not significant ($p>0.05$).

The identified differences are arguments in favor for the role of the investigated gene polymorphisms in the metabolism of antiepileptic drugs, which is clinically implemented (due to instability, fluctuations in antiepileptic drugs concentrations) in the form of extraneous effects, first of all, severe side effects, and loss of control of attacks, which are not related to external factors.

Conclusion. The obtained results showed that patients with epilepsy in the presence of polymorphisms of genes of the cytochrome P450 system should be performed: more often, in comparison with children with no polymorphisms, clinical examinations and electroencephalographic picture control; a detailed survey of patients and their parents and relatives on the recurrence of seizures and/or "new" types of epileptic paroxysms; obligatory correction of antiepileptic therapy, provided that negative dynamics of electroencephalographic picture indicators were detected (especially the appearance of typical epileptic patterns in patients with previously achieved normalization of the electroencephalographic picture), even in the absence of any paroxysmal disorders clinic.

Keywords: children, resistant epilepsies, genes polymorphism, P450 cytochrome.

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 02.08.2019 р.
Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs05.01.219
УДК [616.379-008.64:616.366-002]-036-078:57.083.3

Тимошенко Г. Ю.

ВПЛИВ ТРИВАЛОСТІ ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ 2 ТИПУ НА АКТИВНІСТЬ ФАКТОРУ РОСТУ ФІБРОБЛАСТІВ 19 У ХВОРИХ ІЗ СУПУТНЬОЮ БІЛІАРНОЮ ПАТОЛОГІЄЮ

Харківський національний медичний університет, Україна

tymoshenko07@gmail.com

Незважаючи на успіхи сучасної медицини, розповсюдженість метаболічних порушень постійно зростає. Розвиток цукрового діабету 2 типу часто асоціюється з порушеннями діяльності гепатобіліарного апарату, у зв'язку з чим пошук нових діагностично-терапевтичних парадигм є не тільки національною, а й світовою стратегією. Особлива зацікавленість дослідників прикута до фактору росту фібробластів-19, який має регуляторні ефекти щодо гомеостазу вуглеводного обміну, а також ентеропечінкової регуляції гомеостазу жовчних кислот.

Метою дослідження було проаналізувати вплив тривалості цукрового діабету 2 типу на рівні фактору росту фібробластів-19, а також оцінити можливість впливу коморбідності цукрового діабету 2 типу та хронічний холецистит на активність даного маркера.

В ході дослідження обстежено 70 хворих на цукрового діабету 2 типу в КНП ХОР «Обласна клінічна лікарня». Основну групу складали 37 хворих з поєднаним перебігом цукрового діабету 2 типу та хронічний холецистит, другу групу – 33 хворих на ізольований цукрового діабету 2 типу. Хворі обох груп були розподілені на підгрупи згідно тривалості цукрового діабету 2 типу. Групи були співставлені за віком та гендером. Тривалість цукрового діабету 2 типу коливалась від 1 до 19 років. Визначення рівня фактору росту фібробластів-19 здійснене імуноферментним методом (набір реактивів «BioVendor», Чехія).

Отримані дані вказують на те, що наявність тривалого захворювання на цукрового діабету 2 типу супроводжується зниженням активності фактору росту фібробластів-19, особливо за наявності поєднаного перебігу цукрового діабету 2 типу та хронічний холецистит, що може бути пов'язано з впливом метаболічних порушень на роботу кишківника, розвитком автономної нейропатії, результатом чого є порушення синтезу фактору росту фібробластів-19, особливо за умов присутності патології біліарного апарату. Крім того, даний ефект може бути обумовлений впливом порушень гомеостазу глюкози на рецептор фактору росту фібробластів, що викликає резистентність фактору росту фібробластів.

Ключові слова: цукровий діабет 2 типу, біліарна патологія, фактор росту фібробластів 19.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Робота є фрагментом теми НДР кафедри внутрішньої медицини № 3 та ендокринології «Особливості формування кардіоваскулярних порушень у хворих на цукровий діабет 2 типу в умовах поєднаної патології та шляхи їх корекції», № держ. реєстрації 0115U000993

Вступ. Цукровий діабет (ЦД) є однією з найбільш серйозних медико-соціальних проблем сучасності, її актуальність обумовлена низкою факторів, серед яких в першу чергу слід відзначити стрімке зростання поширеності ЦД, а також його ускладнень, що призводять до передчасної втрати працездатності та смертності [1, 2, 3]. Проблеми коморбідної патології на тлі ЦД з кожним роком стають більш актуальними та привертають увагу багатьох науковців та клініцистів, у зв'язку з неухильним ростом захворюваності та розвитком ускладнень [4, 5, 6, 7].

Спостерігається істотне зростання частоти ураження шлунково-кишкового тракту при ЦД 2 типу, особливо гепатобіліарної системи. Захворювання гепатобіліарної системи здатні ускладнювати перебіг ЦД і погіршувати прогноз [6, 8, 9]. Все частіше в літературі зустрічається поняття «діабетична холецистопатія», що говорить про частоту уражень жовчного міхура. Треба враховувати, що фактична розповсюдженість захворювань жовчного міхура та жовчовивідних шляхів на тлі ЦД значно більш висока. Виявлення цих захворювань відбувається не одразу. Довгий час ці патологічні стани можуть протікати безсимптомно, рецидивуючи з різним ступенем вираженості клінічних проявів, що ускладнює виявлення реальної тривалості захворювання [6, 10, 11].

Діабетичний холецистопарез є одним з найпоширеніших та малосимптомних інвалідизуючих

ускладнень ЦД. Зниження скоротливої активності жовчного міхура змінює ентерогепатичну циркуляцію жовчних кислот (ЖК), що не тільки посилює морфологічні та функціональні порушення травного каналу та печінки у хворих на ЦД, але й збільшує небезпеку ризику розвитку жовчнокам'яної хвороби [6, 9]. В більшості випадків можна сформувати етапність прогресування біліарної патології: «аномалія розвитку жовчного міхура – біліарні дисфункції – хронічний безкам'яний холецистит – біліарний сладж – жовчокам'яна хвороба – холецистектомія – наслідки холецистектомії». Кожен з етапів супроводжується різними патогенетичними станами [9, 10, 11]. Тому увага клініцистів прикута до раннього виявлення та своєчасного лікування біліарної патології на тлі ЦД.

Розповсюдженість метаболічних порушень постійно зростає, у зв'язку з чим пошук нових діагностично-терапевтичних парадигм є не тільки національною, а й світовою стратегією. Особлива зацікавленість дослідників прикута до ФРФ-19, який має регуляторні ефекти щодо гомеостазу вуглеводного обміну, а також ентеропечінкової регуляції гомеостазу жовчних кислот (ЖК).

ФРФ-19 секретується переважно в тонкому кишківнику під час прийому їжі. ФРФ-19 проявляє високу спорідненість до β-Клото. Дія ФРФ-19 направлена на поліпшення функції печінки. Цей фактор регулює витрати енергії, синтез ЖК, метаболізм глюкози, глікогена та ліпідів. ФРФ-19 є регулятором негативного зворотного зв'язку метаболізму ЖК [12, 13, 14]. Ендогенні ЖК, які синтезуються в печінці та виділяються під час прийому їжі в дванадцятипалу кишку, здатні активувати FXR (farnesoid X receptor) та ядерний рецептор підсемейства 1, групи H (NR1H4-nuclear receptor subfamily 1, group H, member 4), який діє в якості регулятора біосинтезу та циркуляції ЖК. У відповідь на поглинання ЖК посилюється утворення ФРФ-19, інгібітору холестерину 7α-гідроксилази (CYP7A – cholesterol 7-alpha-monooxygenase or cytochrome P4507A1), завдяки чому обмежуються ферментативний та біосинтетичний шляхи утворення ЖК. Ці процеси можуть регулюватись FXR через гетеродімерні білки (SHP, shot heterodimer protein) у печінці. При цьому ФРФ-19 пригнічує CYP7A у печінці шляхом зв'язування з рецепторами FGFR4/β-Клото комплексу CYP7A. Одночасно з пригніченням синтезу ЖК, FXR індукує експресію транспортерів, відповідальних за виведення ЖК з гепатоцитів та ентероцитів, а саме BSEP (експортуюча помпа ЖК) та OSTα/β (переносник органічних розчинних речовин). Такий ефект стимулює ентерогепатичну циркуляцію ЖК [12, 15, 16].

Однією з найважливіших функцій ФРФ-19 є регуляція метаболізму глюкози. ФРФ-19 може збільшити синтез глікогену та впливати на утворення глікогену інсуліннезалежним шляхом. Крім того, ФРФ-19 регулює метаболізм глюкози в печінці за рахунок пригнічення глюконеогенезу.

Проте, не зважаючи на інтерес дослідників, дані щодо змін вмісту ФРФ-19 при ЦД 2 типу нечисленні, а результати суперечливі. Невизначеним залишається характер впливу тривалості метаболічних порушень на динаміку ФРФ-19 за наявності біліарної патології, що обумовлює актуальність наукового пошуку.

Мета дослідження – проаналізувати вплив тривалості ЦД 2 типу на рівні ФРФ-19, а також оцінити можливість впливу коморбідності ЦД 2 типу та ХХ на активність даного маркера.

Матеріал та методи дослідження. Обстежено 70 хворих на ЦД 2 типу в КНП ХОР «Обласна клінічна лікарня», що є клінічною базою кафедри внутрішньої медицини №3 та ендокринології. Основну групу складали 37 хворих з поєднаним перебігом ЦД 2 типу та ХХ, другу групу – 33 хворих на ізольований ЦД 2 типу. Хворі обох груп були розподілені на підгрупи згідно тривалості ЦД 2 типу. До 1а підгрупи увійшли хворі за коморбідності ЦД 2 типу та ХХ тривалістю менше 5 років, 1б підгрупу складали хворі з ЦД 2 типу та ХХ більше 5 років. 2а підгрупа була сформована хворими на ізольований ЦД 2 типу тривалістю менше 5 років, до 2б підгрупи залучено хворих з ЦД 2 типу тривалістю більше 5 років.

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.

Діагноз ЦД верифікувався згідно класифікації порушень глікемії (ВОЗ, 1999 р.), рекомендаціям Американської діабетичної асоціації (ADA, 2016), а також згідно уніфікованого клінічного протоколу первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги: цукровий діабет 2 типу (наказ МОЗ України №1118 від 21.12.2012 р.) [17, 18]. Верифікація діагнозу ЦД 2 типу ґрунтувалась на визначенні показників вуглеводного обміну (використання показників короткострокового та довгострокового вуглеводних балансів – глікемічний профіль та глікозильований гемоглобін). Діагноз «Хронічний холецистит» - на основі клініко-анамнестичних та інструментальних даних шляхом ультразвукового дослідження та дуоденального зондування з урахуванням критеріїв,

представлених у клінічному протоколі надання медичної допомоги хворим на хронічний холецистит (наказ МОЗ України №271 від 13.06.2005 р.).

Критеріями виключення були кардіоваскулярна патологія (хронічна серцева недостатність більше 2А стадії, гостра серцева недостатність, гострий інфаркт міокарда), декомпесований перебіг ЦД (показники глікозильованого гемоглобіну не перевищували 8,5%), супутня клінічно-значима патологія з боку інших органів та систем, наявність гострих запальних та загострення хронічних запальних захворювань, онкологічна патологія, зловживання алкоголем в анамнезі. Визначення рівня ФРФ-19 здійснене імуноферментним методом (набір реактивів «BioVendor», Чехія).

Статистична обробка отриманих даних проводилася з використанням пакету статистичних програм BioStat Professional 5.8.4, Statistica 6.0, «Microsoft Excel». Дані представлено у вигляді середніх величин та похибки середнього. Статистична значимість різних середніх визначалася за критерієм F-Фішера.

Результати дослідження та їх обговорення. В ході обстеження основну групу складали 37 хворих з поєднаним перебігом ЦД 2 типу та ХХ (середній вік 57,63 ± 1,29 років). До другої групи було залучено 33 хворих на ізольований ЦД 2 типу (середній вік 55,46 ± 1,19 років). Групи були співставленні за віком та гендером. Тривалість ЦД 2 типу коливалась від 1 до 20 років. Дані наведені у **таблиці 1**.

Таблиця 1 – Клінічна характеристика хворих

Критерії	Хворі на ЦД 2 типу та ХХ, n = 37	Хворі на ЦД 2 типу,n = 33
Вік, роки	57,63 ± 1,29	55,46 ± 1,19 p > 0,05
Чоловіки/ жінки	17 / 20	16 / 17
Тривалість ЦД 2 типу, роки	8,67 ± 0,85	8,6 ± 1,15 p > 0,05

У хворих за коморбідності ЦД 2 типу та ХХ згідно тривалості останнього знайдено відмінності. Щодо хворих з ЦД 2 типу та ХХ тривалістю більше 5 років (1б підгрупа) концентрація ФРФ-19 була достовірно нижче на 11,7%, ніж у хворих з поєднаним перебігом ЦД 2 типу та ХХ тривалістю менше 5 років (1а підгрупа) (p<0,05). Результати наведено у **таблиці 2**.

Подібні зміни виявлено у підгрупах хворих з ізольованим ЦД 2 типу. Концентрація ФРФ-19 у хворих з ЦД 2 типу тривалістю більше 5 років (2б підгрупа) достовірно знижувалась на 12% порівняно з хворими з тривалістю ЦД 2 типу менше 5 років (2а підгрупа) (p<0,05). Подальший науковий пошук обумовив необхідність співставлення підгруп хворих з однаковим терміном ЦД 2 типу залежно від наявності супутнього ХХ. Так рівень ФРФ-19 у хворих 1а підгрупи, представленої хворими з поєднаним перебігом ЦД 2 типу та ХХ тривалістю менше 5 років, був на 11,6% нижче при зіставленні з підгрупою 2а, до якої залучено хворих з ізольованим ЦД 2 типу подібної тривалості (менше 5 років) (p<0,05). Знайдено зменшення концетрації ФРФ-19 у хворих за коморбідності ЦД 2 типу та ХХ тривалістю більше 5 років (1б група) на 11,3% порівняно з хворими на ізольований ЦД 2 типу тривалістю більше 5 років (p<0,05).

Аналіз взаємозв'язків між тривалістю ЦД 2 типу та активністю ФРФ-19 підтверджує отримані результати. Знайдено негативний кореляційний зв'язок між ФРФ-19 та тривалістю ЦД 2 типу у хворих з супутнім ХХ (R=-0,27; p<0,05). Зв'язок подібної спрямованості виявлено у хворих з ізольованим ЦД 2 типу між терміном захворювання на ЦД 2 типу та концентрацією ФРФ-19 (R=-0,32; p<0,05). Отримані результати узгоджуються з даними інших дослідників щодо зниження активності ФРФ-19 за наявності метаболічних порушень [12, 13, 15, 16].

Виявлені дані вказують на те, що наявність тривалого захворювання на ЦД 2 типу супроводжується зниженням активності ФРФ-19, що може бути пов'язано з впливом метаболічних порушень на роботу кишківника, розвитком автономної нейропатії, результатом чого є порушення синтезу ФРФ-19 [12]. Крім того, даний ефект може бути обумовлений впливом порушень гомеостазу глюкози на рецептор ФРФ, що викликає ФРФ- резистентність [15].

Виявлені наднизькі рівні ФРФ-19 у хворих з поєднаним перебігом ЦД 2 типу та ХХ незалежно від тривалості останнього свідчать на користь впливу коморбідності біліарної патології на активність ФРФ-19, адже є відомості, опубліковані групою закордонних колег щодо можливості синтезу ФРФ-19 жовчним міхуром [12].

Таблиця 2 – Концентрація ФРФ-19 сироватки крові у хворих на ЦД 2 типу різної тривалості з супутнім ХХ

Показник, одиниці вимірювання	ЦД 2 типу тривалістю менше 5 років із супутнім ХХ	ЦД 2 типу тривалістю більше 5 років із супутнім ХХ	ЦД 2 типу тривалістю до 5 років	ЦД 2 типу тривалістю більше 5 років
ФРФ-19, пг/мл	68,87±3,93	58,73±2,84 $p_{1та2}$<0,05	80,33±3,77 $p_{1та3}$<0,05	66,72±2,1 $p_{2та4}$<0,01 $p_{3та4}$<0,05

Висновки

1. У хворих з ЦД 2 типу за умов його терміну більше 5 років спостерігається зниження концентрації ФРФ-19 порівняно з хворими, у яких тривалість ЦД 2 типу не перевищувала 5 років.
2. Наявність коморбідності ЦД 2 типу та ХХ характеризується значно більш низькою активністю ФРФ-19, що вказує на нашарування негативного впливу тривалого терміну метаболічних порушень й присутності патології біліарного апарату.

Перспективи подальших досліджень. В подальшому планується проведення аналізу вікових та гендерних особливостей динаміки ФРФ-19 у хворих на ЦД 2 типу та за коморбідності ЦД 2 типу та ХХ.

References

1. Law DW, LeRoith D. The worldwide diabetes epidemic. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2012; 19(2): 93–6. PMID: 22262000. DOI: 10.1097/MED.0b013e328350583a
2. *International Diabetes Federation*. IDF Diabetes Atlas. 8th ed. Brussels: IDF; 2017.
3. Introduction: Standards of Medical Care in Diabetes-2018. *Diabetes Care*. 2018; 41 (Suppl1): S1-S2. doi: 10.2337/dc18-Sint01
4. Vdovychenko VI, Bychkov MA, Ostroglyad AV. Urazhennya travnogo kanalu u khvorykh na tsukrovyy diabet II typu [Digestive canal lesions in patients with type II diabetes]. *Simeyna medytsyna*. 2014; 6: 92–5. [Ukrainian]
5. Ametov AS, Prudnykova MA. *Sakharnyy dyabet 2-go typa. Problemy y reshenyya* [Type 2 diabetes mellitus. Problems and solutions]. M: GEOTAR-Medya; 2016. p. 131-62. [Russian]
6. Chhabra A., Grover S., Vilj A, Singh AP. Gallbladder disease in type-2 Diabetes mellitus patients. *IJMDS*. 2013; 2(1): 7-15. doi: 10.18311/ijmds/2013/19815
7. Edelman SV, Polonsky WH. Type 2 Diabetes in the Real World: The Elusive Nature of Glycemic Control. *Diabetes Care*. 2017; 40(11): 1425-32. PMID: 28801473. doi.org/10.2337/dc16-1974
8. Klymenteva GY, Kurnykova YA, Maslova YS, Merzlyakova OG. Problema komorbydnosty u bolnykh metabolycheskym syndromom y sakharnym dyabetom 2 typa [The problem of comorbidity in patients with metabolic syndrome and type 2 diabetes]. *Materyaly III nauchno-praktycheskoy konferentsyy endokrynologov UFO «Aktualnye problemy sovremennoy endokrynologyy», 13 yyunya 2013*. 2013: 47-9. [Russian]
9. Wang W, Li N. The association of gallstone disease and diabetes mellitus. A meta-analysis. *Saudi Med J*. 2014; 35(9): 1005-12. PMID: 25228184
10. Zvyagyntseva TD, Shargorod YY. Khronycheskyy beskamennyy kholetsystyt: klynyka, dyagnostyka y lechenye [Chronic stoneless cholecystitis: clinic, diagnosis and treatment]. *Skhidnoyevropeyskyy zhurnal vnutrishnoyi ta simeynoyi medytsyny*. 2015; 2: 13-9. [Russian] doi: 10.15407/internalmed2015.02.013
11. Fadyeyenko GD, Chernova VM. Zhelchnokamennaya bolezn: mekhanyzmy razvytyya, podkhody k terapyy [Cholelithiasis: mechanisms of development, approaches to therapy]. *Suchasna gastroenterologiya*. 2015; 5(85): 110–6. [Russian]
12. Zhang F, Yu L, Lin X, Cheng P, He L, Li X, et al. Minireview: Roles of Fibroblast Growth Factors 19 and 21 in Metabolic Regulation and Chronic Diseases. *Mol Endocrinol*. 2015 Oct; 29(10): 1400–13. PMID: 26308386. PMCID: PMC4588730. doi: 10.1210/me.2015-1155
13. Wu X, Ge H, Baribault H, Gupte J, Weiszmann J, Lemon B, et al. Dual actions of fibroblast growth factor 19 on lipid metabolism. *J Lipid Res.* 2013; 54(2): 325–32. PMID: 23204296. PMCID: PMC3588862. doi: 10.1194/jlr.M027094
14. Zhang J, Li HT, Fang QC, Jia WP. Role of fibroblast growth factor 19 in maintaining nutrient homeostasis and disease. *Biomed Environ Sci*. 2014; 27(5): 319–24.
15. Appleby RN, Moghul I, Khan S, Yee M, Manousou P, Neal TD, et al. Non-alcoholic fatty liver disease is associated with dysregulated bile acid synthesis and diarrhea: A prospective observational study. *PLoS ONE*. 2019; 14(1): e0211348. PMID: 30682184. PMCID: PMC6347262. doi.org/10.1371/journal.pone.0211348
16. Cicione C, Degirolamo C, Moschetta A. Emerging role of fibroblast growth factors 15/19 and 21 as metabolic integrators in the liver. *Hepatology.* 2012; 56(6): 2404–11. PMID: 22753116. doi: 10.1002/hep.25929
17. *Nakaz № 1118 MOZ UA vid 21.12.2012*. Unifikovanyy klinichnyy protokol pervynnoyi ta vtorynnoyi (spetsializovanoyi) medychnoyi dopomogy: tsukrovyy diabet 2 typu [Unified Clinical Protocol for Primary and Secondary (Specialized) Medical Assistance: Type 2 Diabetes]. 115 p. [Ukrainian]
18. Standards of medical care in diabetes – 2016. American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2016; 39(suppl 1): S1–109. PMID: 26696680. doi.org/10.2337/dc16-S003

УДК [616.379-008.64:616.366-002]-036-078:57.083.3

ВЛИЯНИЕ ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТИ САХАРНОГО ДИАБЕТА 2 ТИПА НА АКТИВНОСТЬ ФАКТОРА РОСТА ФИБРОБЛАСТОВ 19 У БОЛЬНЫХ С СОПУТСТВУЮЩЕЙ БИЛИАРНОЙ ПАТОЛОГИИ

Тимошенко Г. Ю.

Резюме. Несмотря на успехи современной медицины, распространенность метаболических нарушений постоянно возрастает. Развитие сахарного диабета 2 типа часто ассоциируется с нарушением деятельности гепатобилиарного аппарата, в связи с чем поиск новых диагностико-терапевтических парадигм является не только национальной, но и мировой стратегией. Особенное внимание исследователей приковано к фактору роста фибробластов-19, который имеет регуляторные эффекты касательно гомеостаза углеводного обмена, а также энтеропеченочной регуляции гомеостаза желчных кислот.

Целью исследования было проанализировать влияние продолжительности сахарного диабета 2 типа на уровень фактору роста фибробластов-19, а также оценить возможность влияния коморбидности сахарного диабета 2 типа и хронического холецистита на активность данного маркера.

В ходе исследования обследовано 70 больных сахарного диабета 2 типа в «Областная клиническая больница». Основную группу составили 37 больных с сочетанным течением сахарного диабета 2 типа и хронического холецистита, вторую группу – 33 больных с изолированным сахарного диабета 2 типа. Больные обоих групп были разделены на подгруппы согласно продолжительности сахарного диабета 2 типа. Группы были сопоставлены по возрасту и гендеру. Продолжительность сахарного диабета 2 типа колебалась от 1 до 19 лет. Определение уровня фактору роста фибробластов-19 проведено иммуноферментным методом (набор реактивов «BioVendor», Чехия)

Полученные данные указывают на то, что наличие продолжительного заболевания сахарного диабета 2 типа сопровождается снижением активности фактору роста фибробластов-19, особенно при наличии сочетанного течения сахарного диабета 2 типа и ХХ, что может быть связано с влиянием метаболических нарушений на работу кишечника, развитием автономной нейропатии, результатом чего является нарушение синтеза фактору роста фибробластов-19, особенно при условии присутствия патологии билиарного аппарата. Кроме того, данный эффект может бать обусловлен влиянием нарушений гомеостаза глюкозы на рецептор фактору роста фибробластов, который вызывает резистентность фактору роста фибробластов.

Ключевые слова: сахарный диабет 2 типа, билиарная патология, фактор роста фибробластов-19.

UDC [616.379-008.64:616.366-002]-036-078:57.083.3

The Influence of the Duration of Type 2 Diabetes Mellitus on the Activity of Fibroblast Growth Factor-19 in Patients with Concomitant Biliary Pathology

Tymoshenko G. Yu.

Abstract. The problems of comorbid pathology on the background of diabetes mellitus are becoming more topical every year and are attracting the attention of many scientists and clinicians, because of the steady increase in the incidence and complications rate.

Despite the advances of modern medicine, the prevalence of metabolic disorders is constantly increasing. The development of type 2 diabetes mellitus is often associated with disorders of the hepatobiliary system, and therefore finding of new diagnostic and therapeutic paradigms is not only a national but also a worldwide strategy. The particular interest of researchers is attracted to fibroblast growth factor, which has regulatory effects on carbohydrate metabolism homeostasis, as well as on enterohepatic regulation of bile acid homeostasis.

The purpose of the study was to analyze the effect of duration of type 2 diabetes mellitus on the level of fibroblast growth factor-19, and also to evaluate the influence of comorbid course of type 2 diabetes mellitus and chronic cholecystitis on the activity of this marker.

Material and methods. A total of 70 patients with type 2 diabetes mellitus were examined in the «Regional Clinical Hospital» (Kharkiv, Ukraine). The main group included 37 patients with a combination of type 2 diabetes mellitus and chronic cholecystitis (mean age 57.63±1.29 years). The comparison group consisted of 33 patients without biliary pathology (mean age 55.46±1.19 years). Groups were comparable in age and gender. The duration of type 2 diabetes ranged from 1 to 19 years. The determination of fibroblast growth factor-19 was performed by enzyme-linked immunosorbent assay (BioVendor reagent kit, Czech Republic). Statistical processing of the obtained data was performed by using the software package BioStat Professional 5.8.4, Statistica 6.0, Microsoft Excel. The data were presented as mean values and the error of the mean. Statistical significance of various mean values was determined by F-Fisher's criterion.

Results and discussion. The duration of type 2 diabetes mellitus is characterized by the decrease of fibroblast growth factor-19 activity, especially when there is a combined course of type 2 diabetes mellitus and chronic cholecystitis, which is suggestive of negative impact of the long existing metabolic disorders on the functioning of the intestine, the development of autonomic neuropathy, resulting in a violation of the synthesis of fibroblast growth factor-19, particularly in patients with biliary pathology. This effect may be due to the influence of glucose homeostasis disorders on the fibroblast growth factor receptor, which causes resistance to fibroblast growth factor.

Conclusion. There is a decrease of fibroblast growth factor-19 activity in patients with type 2 diabetes mellitus, if the disease is more than 5 years, compared with patients with type 2 diabetes mellitus not exceeding 5 years. The presence of comorbid of type 2 diabetes mellitus and chronic cholecystitis is characterized by the significant decrease of fibroblast growth factor-19 activity, what indicating the negative impact of the long existing metabolic disorders and the presence of the biliary pathology. Possible perspectives include the analysis of age and gender characteristics of the fibroblast growth factor-19 dynamics in patients with type 2 diabetes mellitus and in those with comorbid chronic cholecystitis.

Keywords: type 2 diabetes mellitus, biliary pathology, fibroblast growth factor 19.

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 24.07.2019 р.
Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs05.01.225
УДК 616.12-005.4+616.132.3-004.6)-06:616.12]-038

Філіпюк А. Л., Зенін В. В.

РИЗИК ВИНИКНЕННЯ ГОСТРИХ СУДИННИХ УСКЛАДНЕНЬ У ПАЦІЄНТІВ З КАЛЬЦИНОЗОМ АОРТАЛЬНОГО КЛАПАНА ТА ІШЕМІЧНОЮ ХВОРОБОЮ СЕРЦЯ

Львівський національний медичний університет, Україна
filipyuk_a@ukr.net

Дослідження останніх років показали, що чинниками формування кальцифікації клапанного апарату серця є не тільки похилий вік, а й гіперхолестеринемія, гіпертригліцеридемія, артеріальна гіпертензія, цукровий діабет, ожиріння, куріння, вроджений двостулковий аортальний клапан та інші фактори. З іншого боку, кальцифікація клапанів серця є одним із маркерів атеросклеротичного процесу та відіграє важливу роль у розвитку коронарних подій та серцево-судинної смертності.

У статті наведені результати оцінки клінічних даних, показників коагуляційного гемостазу (фібриноген, розчинні фібрин-мономерні комплекси, D-димер) та ризику виникнення гострих судинних ускладнень (гострий коронарний синдром, інсульт, периферійний тромбоз) у 116 чоловіків з кальцинозом аортального клапана та хронічною ішемічною хворобою серця (стабільна стенокардія, післяінфарктний кардіосклероз, стан після аортокоронарного шунтування чи стентування). При ехокардіографії виявляли легкий та середньої тяжкості ступінь кальцифікації аортального клапана. Наявність кальцинозу аортального клапана асоціюється з порушеннями коагуляційного гемостазу, на що вказує істотне підвищення концентрації розчинних фібрин-мономерних комплексів (медіана 4,3 мг/дл [3,4-8,0]) з частотою їх виявлення у 66 % осіб. Оцінка кривих виживання (за методом Каплана-Мейєра) показала, що кумулятивна частка безподійного життя впродовж 36 місяців спостереження у хворих з кальцинозом аортального клапана становила 68 %, без кальцинозу – 83 % (F-критерій Кокса, p=0,048); впродовж 24 місяців спостереження – 66 % і 86 % відповідно (F-критерій Кокса, p=0,06).

Наявність кальцинозу аортального клапана асоціюється з надвагою, ожирінням, гіпертригліцеридемією та з підвищенням концентрації розчинних фібрин-мономерних комплексів, що підтверджує активацію коагуляційного гемостазу, тромбоутворення і є несприятливим прогностичним фактором щодо розвитку гострих судинних подій впродовж двох та трьох років спостереження.

Ключові слова: ішемічна хвороба серця, кальциноз аортального клапана, гіперкоагуляція, прогноз.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Робота є фрагментом планової наукової роботи кафедри внутрішньої медицини №2 «Метаболічні предиктори перебігу хвороб внутрішніх органів на фоні ожиріння та їх прогностичне значення», № держ. реєстрації 0107U001050.

Вступ. Кальциноз аортального клапана (АК) – найпоширеніша клапанна вада серця у пацієнтів літнього віку з високим рівнем коморбідності, що погіршує прогноз, призводить до інвалідизації та вищої смертності [1-5]. Уперше віковий кальцинуючий аортальний стеноз був описаний у 1904 році німецьким патологоанатомом Йоганном Менкебергом і відтоді триває вивчення кальцинуючої хвороби клапанів серця. З часів опису Йоганном Менкебергом кальцинуючий аортальний стеноз трактували як сенільну, дегенеративну ваду з петрифікацією [1]. Останні дослідження виявили зв'язок між розвитком кальцинозу клапанів серця і традиційними факторами ризику атеросклерозу та асоційованими станами (гіперхолестеринемія, гіпертригліцеридемія, артеріальна гіпертензія, цукровий діабет, куріння, ожиріння, чоловіча стать, гіперкальціємія, ниркова недостатність, вроджений двостулковий аортальний клапан) [1-5]. Згідно даних літератури прогресування кальцинуючої хвороби клапанів серця асоціюється з підвищеним ризиком виникнення коронарних подій та серцево-судинною смертністю [1-5]. Саме тому, вивчення чинників несприятливого прогнозу при кальцинозі аортального клапана є актуальною проблемою, що має велике значення для обрання тактики ведення хворих.

Мета дослідження – оцінити клінічні дані, коагуляційний гемостаз та ризик виникнення гострих судинних ускладнень у пацієнтів з кальцинозом АК та хронічною ішемічною хворобою серця (ІХС).

Матеріал та методи дослідження. Обстежено 116 пацієнтів (чоловіки) віком 36-78 років (медіана 59 років) з хронічною ІХС (стабільна стенокардія

I-III функціонального класу (ФК), післяінфарктний кардіосклероз, стан після аортокоронарного шунтування/стентування), ускладненою розвитком хронічної серцевої недостатності (СН) I-III ФК за Нью-Йоркською асоціацією серця (NYHA).

Діагноз ІХС встановлювався на підставі даних клінічного та лабораторного обстеження, електрокардіографії, велоергометрії, коронарографії та ультразвукового дослідження серця (Ехо-КГ) з визначенням структурно-функціональних показників: фракції викиду, розмірів порожнин серця, товщини міжшлуночкової перегородки і задньої стінки лівого шлуночка та ступеня кальцифікації стулок аортального клапана. При ЕхоКГ виявляли легкий (поодинокі кальцієві включення на одній стулці) та середньої тяжкості (поодинокі кальцієві включення на двох стулках чи масивне ураження однієї стулки) ступінь кальцифікації аортального клапана. Визначали гіпертрофію міокарда лівого шлуночка (ЛШ), вираховуючи індекс маси міокарда ЛШ (ІММЛШ) за рекомендаціями ASE (American Society of Echocardiography). Визначали рівень загального холестерину, холестерину ліпопротеїнів високої густини, тригліцеридів спектрофотометрично-ферментативним методом реактивами фірми «Pointe Scientific» (США), а холестерину ліпопротеїнів низької густини – розрахунковим методом за W.T. Friedewald et al. (1972). Коагуляційний гемостаз вивчали за концентрацією фібриногену гравіметричним методом за Р. А. Рутберг (1961), розчинних фібрин-мономерних комплексів (РФМК) ортофенантроліновим тестом («Технологія-Стандарт», Росія) [6], D-димера імуноферментним методом (TECHNOZYM D-dimer ELISA, Австрія).

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.

Статистичну обробку отриманих результатів проводили з використанням пакетів програм «Statistica for Windows 5.0» (Statsoft, USA). Параметричні показники порівнювали за допомогою U-критерію Манн-Уітні (медіана [нижній-верхній квартиль]). Зв'язок між якісними характеристиками визначали за критерієм Фішера, а кореляційні зв'язки - за критерієм Кендалла (т). Вплив прогностичних чинників на розвиток гострих судинних подій оцінювали методом Каплана-Мейєра з визначенням істотної різниці між групами за F-критерієм Кокса.

Результати дослідження. Усіх пацієнтів з хронічною ІХС було розподілено на дві групи залежно від наявності кальцинозу аортального клапана: 1-а група – 60 (52 %) осіб без кальцинозу; 2-а група – 56 (48 %) хворих з кальцинозом аортального клапана. Аналізуючи клінічні показники, ми не виявили суттєвих відмінностей між групами щодо віку, частоти виявлення стабільної стенокардії, Q-інфаркту міокарда в анамнезі, цукрового діабету 2-го типу, порушень серцевого ритму і провідності, артеріальної гіпертензії 3 ступеня, СН III ФК за NYHA, p>0,05) (**табл.**).

Таблиця – Вибрані клінічні, лабораторні та інструментальні показники в групах пацієнтів з хронічною ІХС

Характеристика	1 группа (n=60)	2 группа (n=56)	p
Гострі СУ	10%	23%	*0,078*
Стабільна стенокардія I-III ФК	40%	39%	>0,05
Q-ІМ в анамнезі	60%	61%	>0,05
Цукровий діабет 2 типу	12%	14%	>0,05
Ожиріння (ІМТ≥30 кг/м²)	18%	34%	*0,06*
Надвага/ожиріння (ІМТ≥25кг/м²)	62%	84%	*0,012*
Порушення ритму/провідності	22%	21%	>0,05
Гіпертензія 3 ступеня	20%	23%	>0,05
СН III ФК за NYHA	20%	21%	>0,05
Фібриноген>4 г/л	35%	36%	>0,05
РФМК ≥4,0 мг/дл	40%	66%	*0,005*
Тригліцериди ≥150 мг/дл	46%	67%	*0,06*
Вік, роки	56 [52-66]	62 [54-67]	>0,05
ІМТ, кг/м²	25 [24-29]	27 [26-31]	*0,008*
ІММЛШ, г/м^2	125 [105-153]	138 [119-166]	*0,07*
Кінцево-діастолічний розмір ЛШ	5,1 [4,8-5,7]	5,5 [5,2-6,0]	*0,08*
РФМК, мг/дл	3,5 [3,4-4,0]	4,3 [3,4-8,0]	*0,003*
Фібриноген, г/л	3,9 [3,3-4,4]	3,8 [3,5-4,6]	>0,05
Д-димер, нг/мл	47 [25-142]	73 [30-110]	>0,05
Тригліцериди, мг/дл	133 [97-184]	180 [104-239]	*0,048*

Серед основних чинників розвитку кальцинозу АК є літній та старечий вік [1, 2, 3]. У нашому дослідженні наявність кальцинозу АК не асоціюється з віком і виявляється у 27 % пацієнтів віком до 55 років, тому слід здійснювати заходи щодо виявлення захворювання у даній віковій категорії хворих.

Інші дослідження вказують на те, що чинниками формування клапанної кальцифікації є не тільки похилий вік, а й гіперхолестеринемія, тригліцеридемія та ожиріння [1-5]. У пацієнтів 2 групи надвагу чи ожиріння діагностували у 84 % (p=0,012), а ожиріння – у 34% осіб (p=0,06) (табл.). Водночас, у пацієнтів з ІХС та кальцинозом АК спостерігали істотно вищі показники ІМТ (медіана 27 кг/м² [26-31]) та концентрації тригліцеридів (медіана 180 мг/дл [104-239]) (табл.).

Наявність кальцинозу АК асоціюється з порушеннями гемостазу [3, 4]. У хворих 2 групи спостерігалася активація коагуляційної ланки гемостазу, на що вказувало істотне підвищення концентрації РФМК (медіана 4,3 мг/дл [3,4-8,0]) з частотою їх виявлення 66% (**табл.**). Водночас, наявність кальцинозу АК асоціюється з вищою концентрацією D-димера в крові (медіана 73 нг/мл [30-110] і 47 нг/мл [25-142]). Встановлені істотні кореляційні зв'язки між РФМК і фібриногеном (т=0,175, p=0,004), D-димером (т=0,315, p=0,04), між фібриногеном і D-димером (т=0,30, p=0,05).

Для оцінки перебігу хронічної ІХС пацієнти були під наглядом впродовж трьох років, з детальною оцінкою скарг, клінічних симптомів, результатів лабораторного та інструментального обстеження. Кінцевою точкою спостереження була реєстрація гострих судинних ускладнень (СУ): гострий коронарний синдром, інсульт, периферійний тромбоз. Частота виявлення гострих СУ у хворих 1 групи складає 10%, а 2 групи – 23%, однак різниця між групами є пограничною і не досягає рівня істотності (p=0,078).

Наявність кальцинозу АК у пацієнтів з ІХС асоціюється з гіршим виживання таких хворих впродовж двох та трьох років спостереження. Оцінка кривих виживання (за методом Каплана-Мейєра) показала, що кумулятивна частка безподійного життя впродовж 36 місяців у хворих 1 групи склала 83%, 2 групи – 68% (F-критерій Кокса, p=0,048); впродовж 24 місяців – 86% і 66% відповідно (F-критерій Кокса, p=0,06) (рисунок).

Обговорення отриманих результатів. Дослідження останніх років показали, що чинниками формування кальцифікації клапанного апарату серця є не тільки похилий вік, а й дисліпідемія, артеріальна гіпертензія, цукровий діабет, ожиріння [1-5]. У нашому дослідженні наявність кальцинозу АК не асоціюється з віком, наявністю цукрового діабету та артеріальною гіпертензією, натомість виявлено асоціацію з надвагою/ожирінням, на що вказують істотно більший відсоток пацієнтів (84%) та рівень ІМТ. При аналізі показників ліпідного обміну, у 67% пацієнтів з кальцинозом АК було виявлено гіпертригліцеридемію (понад 150 мг/дл) з істотно вищою концентрацією тригліцеридів (медіана 180 мг/дл) в крові. Аналізуючи структурні зміни серця у пацієнтів з кальцинозом АК, ми встановили тенденцію до збільшення медіани показників кінцево-діастолічного розміру ЛШ (p=0,08) та гіпертрофії ЛШ за ІММЛШ (p=0,07).

Розвиток кальцинозу АК, очевидно, ініціюється пошкодженням ендотелію, з активацією запалення та активацією системи зсідання крові, що узгоджується з даними літератури [2, 4, 5]. Підвищення рівня РФМК та D-димера в групі хворих з кальцинозом АК вказує на гіперкоагуляційний характер гемостазу [7, 8], що може мати негативні наслідки для перебігу хвороби. За нашими даними, наявність кальцинозу АК у пацієнтів з ІХС асоціюється з гіршим виживання впродовж трьох років спостереження, оскільки кумулятивна частка безподійного життя становила 68 %, а без кальцинозу АК – 83 % (F-критерій Кокса, p=0,048).

Саме тому, оцінка впливу різних факторів ризику атеросклерозу на прогресування кальцинозу АК

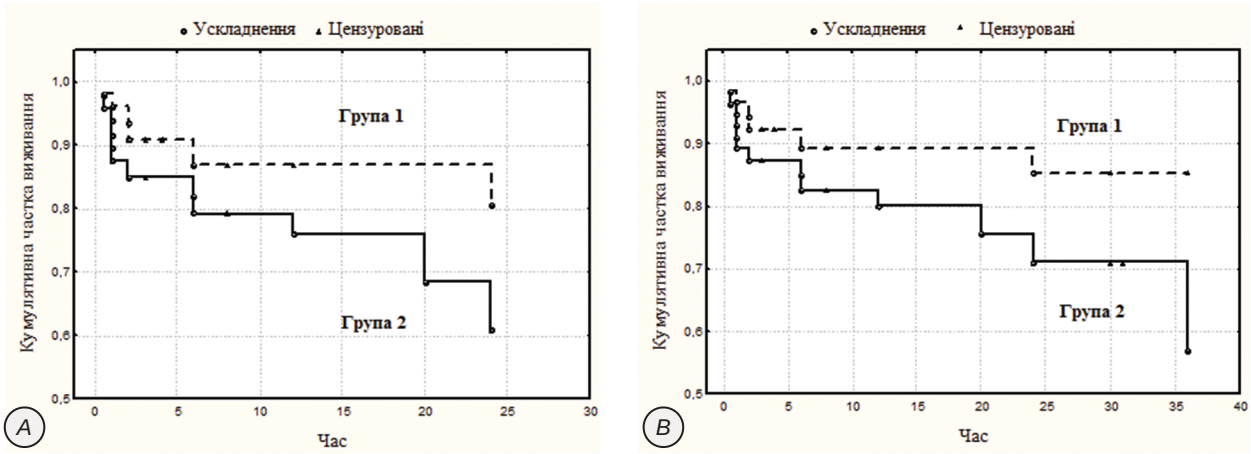


Рисунок. Виживання пацієнтів з кальцинозом аортального клапана впродовж 24 місяців (рисунок А) і 36 місяців (рисунок В)

в щоденній клінічній практиці має велике значення для прогнозування перебігу хвороби.

Висновки. У пацієнтів з хронічною ІХС наявність кальцинозу аортального клапана асоціюється з надвагою та ожирінням, з підвищенням розчинних фібрин-мономерних комплексів, що підтверджує активацію коагуляційного гемостазу, тромбоутворення і є несприятливим прогностичним фактором щодо розвитку гострих судинних ускладнень впродовж двох та трьох років спостереження. Оцінка впливу факторів ризику атеросклерозу на прогресування кальцинозу АК має велике значення для прогнозування розвитку гострих ускладнень та обрання подальшої тактики ведення хворого.

Перспективи подальших досліджень полягають у вивченні чинників прогресування кальцинуючої хвороби клапанів серця з метою покращення якості життя у даної категорії пацієнтів.

References

1. Kovalenko VN, Polenova NS, Titov YeIu, Danylenko OO. Suchasnyi pohliad na problemu aortalnoho stenozu. *Ukrainskyi revmatolohichnyi zhurnal*. 2013; 4 (54): 50-6. [Ukrainian]
2. Cho KI, Sakuma I, Sohn IS, Jo SH, Koh KK. Inflammatory and metabolic mechanisms underlying the calcific aortic valve disease. *Atherosclerosis*. 2018; 277: 60-5. PMID: 30173080. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2018.08.029
3. Tomashevska OIa, Dzis YeI, Dzis IIe. Chynnyky, asotsiiovani z deheneratyvnym kaltsynozom klapaniv sertsia u patsiientiv iz ozhyrinniam. *Acta Medica Leopoliensia*. 2011; 17 (3): 7-10. [Ukrainian]
4. Natorska J, Undas A. Blood coagulation and fibrinolysis in aortic valve stenosis: links with inflammation and calcification. *Thromb Haemost*. 2015; 114(2): 217-27. PMID: 25809537. DOI: 10.1160/TH14-10-0861
5. García-Rodríguez C, Parra-Izquierdo I, Castaños-Mollor I, López J, San Román JA, Sánchez Crespo M. Toll-Like Receptors, Inflammation, and Calcific Aortic Valve Disease. *Front Physiol*. 2018 Mar 12; 9: 201. PMID: 29593562. PMCID: PMC5857550. DOI: 10.3389/fphys.2018.00201
6. Barkagan ZS, Momot AP. *Diagnostika i kontroliruemaya terapiya narushenij gemostaza*. M: Nyudiamed; 2001. 296 p. [Russian]
7. Rivera-Caravaca JM, Roldán V, Romera M, Esteve-Pastor MA, Valdés M, Lip GYH, et al. Soluble Fibrin Monomer Complex and Prediction of Cardiovascular Events in Atrial Fibrillation: The Observational Murcia Atrial Fibrillation Project. *J Gen Intern Med*. 2018 Jun; 33(6): 847-54. PMID: 29569024. PMCID: PMC5975135. DOI: 10.1007/s11606-017-4279-4
8. Tomashevska OIa, Dzis YeI, Filipiuk AL. Osoblyvosti stanu systemy hemostazu u patsiientiv z metabolichnym syndromom. *Krovoobih ta hemostaz.* 2006; 4: 44-8. [Ukrainian]

УДК 616.12-005.4+616.132.3-004.6)-06:616.12]-038

РИСК ВОЗНИКНОВЕНИЯ ОСТРЫХ СОСУДИСТЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ У ПАЦИЕНТОВ С КАЛЬЦИНОЗОМ АОРТАЛЬНОГО КЛАПАНА И ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА

Филипюк А. Л., Зенин В. В.

Резюме. Исследования последних лет показали, что факторами формирования кальцификации клапанного аппарата сердца является не только пожилой возраст, но и гиперхолестеринемия, гипертриглицеридемия, артериальная гипертензия, сахарный диабет, ожирение, курение, врожденный двустворчатый аортальный клапан и другие факторы. С другой стороны, кальцификация клапанов сердца является одним из маркеров атеросклеротического процесса и играет важную роль в развитии коронарных событий и сердечно-сосудистой смертности.

В статье приведены результаты оценки клинических данных, показателей коагуляционного гемостаза (фибриноген, растворимые фибрин-мономерные комплексы, D-димер) и риска возникновения острых сосудистых осложнений (острый коронарный синдром, инсульт, периферический тромбоз) в 116 мужчин с кальцинозом аортального клапана и хронической ишемической болезнью сердца (стабильная стенокардия, постинфарктный кардиосклероз, состояние после аортокоронарного шунтирования, стентирования). При эхокардиографии определили легкую и средней тяжести степень кальцификации аортального клапана. Наличие кальциноза аортального клапана ассоциируется с нарушениями коагуляционного гемостаза, на что указывает существенное повышение концентрации растворимых фибрин-мономерных комплексов (медиана 4,3 мг/дл [3,4-8,0]) с частотой их выявления у 66 % больных. Оценка кривых выживания (по методу Каплана-Мейера) показала, что кумулятивная доля выживания в течение 36 месяцев наблюдения у больных с кальцинозом аортального клапана составила 68 %, без кальциноза – 83 % (F-критерий Кокса, p=0,048); в течение 24 месяцев наблюдения – 66 % и 86 % соответственно (F-критерий Кокса, p=0,06).

Наличие кальциноза аортального клапана ассоциируется с избыточным весом, ожирением, гипертриглицеридемией и с повышением концентрации растворимых фибрин-мономерных комплексов, что

подтверждает активацию коагуляционного гемостаза, тромбообразования и является неблагоприятным прогностическим фактором по развитию острых сосудистых событий в течение двух и трех лет наблюдения.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, кальциноз аортального клапана, гиперкоагуляция, прогноз.

UDC 616.12-005.4+616.132.3-004.6)-06:616.12]-038

Risk of Acute Vascular Complications in Patients with Calcinosis of Aortic Valve and Ischemic Heart Disease

Filipyuk A. L., Zenin V. V.

Abstract. The aortic valve calcinosis in patients with ischemic heart disease is associated with an increased risk of sudden death. This fact requires searching informative prognostic criteria course of ischemic heart disease.

The purpose of our study was to examine clinical data, coagulation hemostasis, and the risk of acute complications in patients with aortic valve calcification and ischemic heart disease.

Material and methods. This study involved 116 male patients aged 36-78 (median 59 years) diagnosed with ischemic heart disease (stable angina, prior myocardial infarction, after coronary bypass surgery and stenting). The diagnosis of ischemic heart disease was based on clinical examinations, electrocardiography, echocardiography (left ventricular ejection fraction, heart chambers in diastole, left ventricular hypertrophy, mild (isolated small spots) and moderate (multiple bigger spots) calcification of the aortic valve, bicycle ergometry, coronarography and laboratory investigations (total cholesterol, high-density lipoprotein-cholesterol, low-density lipoprotein-cholesterol, triglycerides, fibrinogen, soluble fibrin-monomers, D-dimer).

Statistical analyses were performed using Statistica for Windows 5.0 program. Data are presented as the median [lower-upper quartiles]; comparisons between groups were made using the Mann-Whitney U-test. Categorical data were assessed using the Fisher exact test, the correlation between variables was studied by Kendall's correlation test, survival curves during 36 months was studied by the Kaplan-Meier method with significant difference between the groups – by Cox's F-test.

Results and discussion. We divided patients into two groups: group 1 comprised 60 (52 %) patients with ischemic heart disease without calcinosis of aortic valve and group 2 consisted of 56 (48 %) patients with calcinosis of aortic valve. Patients of group 2 compared to group 1 had higher median value of fibrin-monomers (median 4.3 and 3.5 mg/dL, p=0.003); triglycerides (median 180 and 133 mg/dL, p=0.048); body mass index (median 27 and 25 kg/m², p=0.008). The increased level of fibrin-monomers (≥4 mg/dL) occurred in 66 % patients of group 2 and in 40 % patients of group 1 (p=0.005). According to results of correlation analysis, a significant correlation was found between fibrin-monomers and fibrinogen (τ=0,175, p=0.004), D-dimer (τ=0,315, p=0.04).

To assess the course of ischemic heart disease in patients we took those who had been under observation for 3 years after clinical examination. The final point of observation was the registration of acute vascular complications: acute coronary syndrome, stroke, peripheral thrombosis. Retrospective analysis of prognostic value showed that the cumulative proportion of survival during 36 months in patients with calcinosis of aortic valve was 68 %, whereas in patients without calcinosis of aortic valve it was 83 % (Cox's F-test, p=0.048).

Conclusion. The aortic valve calcinosis in patients with ischemic heart disease is associated with obesity, higher soluble fibrin-monomers level, which confirms the activation of blood coagulation, thrombus formation and is an unfavorable prognostic factor for the development of acute vascular complications during two and three years of observation.

Keywords: ischemic heart disease, calcinosis of aortic valve, hypercoagulation, prognosis.

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 02.08.2019 р.
Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs05.01.230
УДК 612.843:613.955

Харченко Л. Б.[1], Плиска О. І.[1],
Груша М. М.[2], Шкробанець І. Д.[3]

ВИЗНАЧЕННЯ ГОСТРОТИ ЗОРУ ТА КОНТРАСТНОЇ ЧУТЛИВОСТІ В РІЗНИХ ВІКОВИХ ГРУПАХ ШКОЛЯРІВ

[1]Національний педагогічний університет ім. М. П. Драгоманова, Київ, Україна
[2]Національний медичний університет ім. О. О. Богомольця, Київ, Україна
[3]Національна академія медичних наук України, Київ, Україна

plys2005@ukr.net

В останні роки спостерігається погіршення зору у дітей та підлітків внаслідок зростання інформаційного навантаження в умовах додаткового психогенного стресу, неадекватного зорового навантаження, що є серйозною державною проблемою.

Мета дослідження – визначити стан зорового аналізатора у школярів різних вікових груп. Об'єкт дослідження – зоровий аналізатор у школярів різних вікових груп. Предмет дослідження – зміни стану зорового аналізатора школярів різного віку.

Використано вікову періодизацію розвитку людини прийняту на VII-й конференції з проблем вікової морфології, фізіології та біохімії (1965). В дослідження включені особи 5-8 періодів – дівчата і хлопці віком від 4 до 21 років. Визначали гостроту зору та контрастну чутливість загальноприйнятими методами.

Аналіз результатів дослідження гостроти зору в дівчат і хлопчиків виявив, що з віком наростає ступінь міопії. Проте, в цілому, частота порушень рефракції зору зберігається на сталому рівні. Визначення гостроти зору та особливостей контрастної чутливості у учасників дослідження виявило, що в кожній віковій групі у школярів, які мали порушення рефракції, одночасно наявне зниження контрастної чутливості. При цьому необхідно зауважити, що даний метод є тестовий в діагностиці гостроти зору без корекції та з такою.

Завершення розвитку органу зору відбувається в умовах збільшення загального інформаційного навантаження, тривалості підготовки до занять; погіршення загального фізіологічного стану учнів з значним напруженням компенсаторно-пристосувальних систем, зниженням працездатності наряду з порушенням зору викликають вторинні відхилення в психічному й фізичному розвитку дитини, гальмують процес її навчання та подальший розвиток, обмежують їх професійний вибір. Таким чином, прогресування погіршення зору у школярів є державною проблемою, яка потребує вирішення в найкоротші строки.

Як у дівчат так і хлопчиків шкільного віку з віком спостерігається статистично значуще погіршення стану зорової системи, зокрема наростання ступеня як міопії окремо, так і погіршення рефракції в цілому. Встановлено, що у учасників дослідження кожної вікової групи незалежно від статі, за умови наявності порушення у них рефракції, коефіцієнт контрастної чутливості як правило не перевищував 2,5. Останнє вказує на зниження контрастної чутливості у таких учасників дослідження. Таким чином, зниження показника контрастної чутливості безпосередньо може бути використано для визначення груп ризику за фактором порушення гостроти зору у дітей шкільного віку.

Ключові слова: зір, контрастна чутливість, діти, підлітки.

Зв'язок роботи з науковими роботами, планами, темами. Робота є частиною наукової теми «Гігієнічна оцінка впливу ПЕОМ на організм дітей та підлітків з обмеженими фізичними властивостями», № державної реєстрації 0101U002749.

Вступ. В останні роки спостерігається погіршення зору у дітей та підлітків внаслідок зростання інформаційного навантаження в умовах додаткового психогенного стресу, спричиненого навколишньою стресовою ситуацією. Щорічне збільшення кількості дітей та підлітків з погіршенням зору в новій українській школі становить в середньому 5%. Переважно це учні молодших та середніх класів, рідше – старшокласники [1, 2]. Основний негативний вплив на цю сенсорну систему здійснюють фактори ризику, зумовлені неадекватним напруженням зорової системи внаслідок надмірних зорових навантажень за монітором та іншими гаджетами. Навантаження, яке не відповідає функціональним можливостям ока у шкільному віці, часто є основою для виникнення патології органів зору (порушень акомодації, міопії, косоокості та ін.). У школярів, які тривалий час працюють за моніторами, найчастіше

мають місце порушення бінокулярного зору та зміни у рефракційно-акомодаційній системі. З огляду на наявність в Україні більш ніж 20000 загальноосвітніх навчальних закладів (ЗНЗ), в яких навчається близько 4,5 мільйонів учнів.[3, 4] масштаби цієї проблеми колосальні. Водночас, в Україні до теперішнього часу немає чіткого розумінні поширеності та структури порушень зору серед дітей різних вікових груп.

Тому вивчення функціональних змін ока у сучасних школярів є актуальним медико-біологічним завданням, і має науково-медичне значення. Незважаючи на значну кількість досліджень, присвячених вивченню функціонального стану зорового аналізатора у дітей і підлітків (ДП), даних про зв'язок показників акомодаційно-вергентної системи ока від якості та обсягу зорових навантажень в умовах сучасної нової української школи (НУШ) надзвичайно мало, що потребує термінового заповнення прогалин в цій галузі наукових знань.

Мета дослідження: визначити стан зорового аналізатора у школярів різних вікових груп. ***Об'єкт дослідження*** – зоровий аналізатор у школярів різних вікових груп. ***Предмет дослідження*** – зміни стану зорового аналізатора школярів різного віку.

Матеріал та методи дослідження. При проведенні досліджень було використано схему вікової періодизації розвитку людини, що враховує анатомічні, фізіологічні, соціальні фактори, яка була прийнята на VII-й конференції з проблем вікової морфології, фізіології та біохімії (1965). З дванадцяти вікових періодів, визначених в цій періодизації, в межі шкільного віку потрапляє чотири: останні роки першого дитинства (дівчата та хлопчики віком 4-7 років), друге дитинство (дівчата віком 8-11 років та хлопчики віком 8-12 років), підлітковий (дівчата віком 12-15 років та хлопчики віком 13-16 років) та перші роки юнацького віку (дівчата віком 17-20 років та хлопчики віком 17-21 років).

Так як навантаження на зоровий апарат починає зростати приблизно з 4-х років то в наше дослідження були включені особи з чотирьох вікових груп за даною віковою періодизацією. Дівчата віком 6-7 років складали вікову групу $Д_1$, хлопчики віком 6-7 років – групу $Х_1$, дівчата віком 8-11 років – групу $Д_2$, хлопчики віком 8-12 років – групу $Х_2$, дівчата віком 12-15 років – групу $Д_3$, хлопчики віком 13-16 років – групу $Х_3$, дівчата віком 16-17 років – групу $Д_4$, юнаки віком 17 років – групу Ю. Враховуючи малу чисельність учасників дослідження в групі Ю, нами в окремих випадках, з метою проведення статистичної обробки даних, проводилося об'єднання вибірки даних цієї групи з даними групи $Х_3$ (група $Х_3$+Ю). Відповідно для коректного проведення статистичного аналізу їх порівнювали з об'єднаною групою даних дівчат двох старших вікових періодів (група $Д_3$+$Д_4$).

Дослідження проведено за участю 659 школярів, з яких 374 особи жіночої і 285 осіб чоловічої статі. Учасники дослідження розподілилися за віковими групами таким чином: група $Д_1$ – 66 дівчат, група $Д_2$ – 141 дівчинка, група $Д_3$ – 126 дівчат, група $Д_4$ – 41 дівчина, група $Х_1$ – 34 хлопчики, група $Х_2$ – 155 хлопчиків, група $Х_3$ – 91 хлопчик, група Ю – 5 юнаків. У даній роботі, у кожного з обстежуваних визначали гостроту зору за допомогою таблиць Головіна-Сивцева, контрастну чутливість (КЧ) – за допомогою таблиці контрастних оптотипів [5, 6]. Вказані показники визначалися для кожного ока окремо. З огляду на відсутність істотної різниці між вибірками даних, що отримані при дослідженні правого та лівого ока, числові характеристики в роботі представлені виключно за результатами досліджень правого ока.

З огляду на якісний характер показників, що досліджувалися, для статистичного аналізу даних було використано непараметричний метод χ^2-тест.

Проведені дослідження повністю відповідають законодавству України про охорону здоров'я та принципам Гельсінської декларації всесвітньої медичної асоціації (2013 р.). Конвенції Союзу Європи щодо прав людини і біомедицини. Батьки або родичі кожного пацієнта підписували інформовану згоду на участь у дослідженні, вжиті всі заходи для забезпечення анонімності пацієнтів.

Результати дослідження. Дослідження гостроти зору у дівчат виявило, що з віком ступінь міопії наростає. Проте, в цілому, частота порушень рефракції зору зберігається на сталому рівні (**табл. 1**).

Частота міопії серед дівчат групи $Д_1$ складала 18,2 % (n=12), в групі $Д_2$ – 29,8 % (n=42), в групі $Д_3$ – 42,9 % (n=54), в групі $Д_4$ – 46,3 % (n=19). Частота порушень рефракції серед дівчат групи $Д_1$ складала 57,8 % (n=38), в групі $Д_2$ – 43,2 % (n=61), в групі $Д_3$ – 55,6 % (n=70), в групі $Д_4$ – 53,7 % (n=22).

Дослідження гостроти зору в хлопчиків виявило дещо іншу закономірність, порівняно з групами дівчат (**табл. 1**). У хлопчиків з віком також ступінь міопії наростає. Водночас, за даними нашого дослідження, у хлопчиків збільшується і частота порушень рефракції зору (**табл. 1**). Частота міопії серед хлопчиків групи $Х_1$ складала 11,8 % (n=4), групи $Х_2$ – 21,9 % (n=34), групи $Х_3$ – 33,0 % (n=30). Частота порушень рефракції серед хлопчиків групи $Х_1$ складала 38,2 % (n=13), групи $Х_2$ – 36,1 % (n=56), групи $Х_3$ – 53,8 % (n=49). Група Ю є малочисельною, проте і в ній можна спостерігати тенденцію до зростання частоти міопії, на яку страждає 60,0 % (n=3) учасників.

Таблиця 1 – Стан рефракції та показники контрастної чутливості (КЧ) у досліджуваних різних вікових груп

Вікова група \ Показники КЧ		≤ 2	=2,5	3 ≤
$Д_1$	Норма	-	3	25
	Міопія	4	8	-
	Гіперметропія	18	8	-
$Д_2$	Норма	-	10	70
	Міопія	26	16	-
	Гіперметропія	14	5	-
$Д_3$	Норма	1	14	40
	Міопія	47	7	-
	Гіперметропія	11	5	-
$Д_4$	Норма	1	6	12
	Міопія	16	3	-
	Гіперметропія	2	1	-
$Х_1$	Норма	-	3	18
	Міопія	2	2	-
	Гіперметропія	7	2	-
$Х_2$	Норма	-	14	84
	Міопія	21	13	-
	Гіперметропія	16	6	1
$Х_3$	Норма	-	17	25
	Міопія	25	5	-
	Гіперметропія	12	7	-
Ю	Норма	-	1	1
	Міопія	3	-	-
	Гіперметропія	-	-	-
$Д_3$+$Д_4$	Норма	2	20	52
	Міопія	63	10	-
	Гіперметропія	13	6	-
$Х_3$+Ю	Норма	-	18	26
	Міопія	28	5	-
	Гіперметропія	12	7	-

Примітки: В таблиці зазначено кількість досліджуваних осіб у яких визначали показники контрастної чутливості та гостроти зору. Числові характеристики в роботі наведені виключно за результатами досліджень правого ока. $Д_1$ – Дівчата віком 6-7 років, $Х_1$ – хлопчики віком 6-7 років, $Д_2$ – дівчата віком 8-11 років, $Х_2$ – хлопчики віком 8-12 років, $Д_3$ – дівчата віком 12-15 років, $Х_3$ – хлопчики віком 13-16 років, $Д_4$ – дівчата віком 16-17 років, Ю – юнаки віком 17 років; $Д_3$+$Д_4$ – дівчата віком 12-17 років, $Х_3$+Ю – хлопчики віком 13-16 років та юнаки віком 17 років.

З огляду на розбіжності в кожній з груп учасників дослідження відсотку міопії окремо та порушення рефракції в цілому, ми порівняли вікові групи школярів за розподілом частоти нормальної та порушеної рефракції. При цьому виокремивши групи учнів з міопією та гіперметропією. Використання χ^2-тесту при порівнянні розподілу учнів за зазначеними показниками в групах $Д_1$, $Д_2$, $Д_3$ та $Д_4$ виявлено існування статистично значущої різниці між ними (χ^2=37,369, p<0,01). Порівняння групи $Д_1$ з групою $Д_2$ (χ^2=17,979, p<0,001), групи $Д_1$ з групою $Д_3$ (χ^2=21,741, p<0,001) та групи $Д_1$ з групою $Д_4$ (χ^2=16,611, p<0,001) виявило існування статистично значущих розбіжностей між ними. Водночас, порівняння групи $Д_2$ з групою $Д_3$ (χ^2=5,444, p=0,066), групи $Д_2$ з групою $Д_4$ (χ^2=4,225, p=0,121) та групи $Д_3$ з групою $Д_4$ (χ^2=0,918, p=0,632) не дає підстав вважати розбіжності між ними істотними та статистично значущими за частотою виявлення порушення рефракції в цілому.

Порівняння розподілів за зазначеними показниками груп $Х_1$, $Х_2$ та $Х_3$ також виявило існування статистично значущої різниці між ними (χ^2=10,997, p=0,024), як і серед відповідних вікових груп дівчат. Проте, порівняння групи $Х_1$ з групою $Х_2$ (χ^2=3,672, p=0,160) не дає підстав вважати розбіжності між ними статистично значущими. Порівняння розподілу групи $Х_1$ з групою $Х_3$ також не виявило статистично значущої різниці за частотою виявлення порушення рефракції між групами, хоча значення χ^2 і наблизилося до межі статистичної значущості (χ^2=5,633, p=0,060). Водночас, порівняння розподілів даних групи $Х_2$ з відповідним розподілом групи $Х_3$ (χ^2=6,844, p=0,033) дає підстави вважати, що між цими групами існують істотні статистично вірогідні розбіжності за частотою виявлення порушення рефракції в цілому.

На тлі виявлених розбіжностей, порівняння групи $Д_1$ з групою $Х_1$ (χ^2=3,361, p=0,187), групи $Д_2$ з групою $Х_2$ (χ^2=2,386, p=0,304), групи $Д_3$ з групою $Х_3$ (χ^2=3,594, p=0,166) та об'єднаної групи $Д_3$ і $Д_4$ з об'єднаною групою $Х_3$ і Ю (χ^2=4,328, p=0,115) не виявило статистично значущих розбіжностей між ними. Отже, в межах кожної з вікових груп істотні розбіжності між учнями жіночої та чоловічої статі за частотою виявлення порушення рефракції відсутні.

Подібно до аналізу особливостей розподілу даних за ознакою гостроти зору, було проведено аналіз розподілу в кожній з вікових груп за ознакою КЧ. Визначення гостроти зору та особливостей КЧ у учасників дослідження виявило, що в кожній віковій групі у школярів, які мали порушення рефракції, одночасно наявне зниження КЧ. При цьому в кожній з вікових груп у учасників дослідження, що мали порушення рефракції, показник КЧ як правило не перевищував 2,5. Водночас, у учнів з нормальною рефракцією лише в окремих випадках показник КЧ виявився нижчим за 2,5 (**табл.1**).

Аналіз отриманих виявив в старших вікових групах школярів збільшення відсотку, що припадає на зниження показника КЧ до рівня «слабкий» та «незадовільний» (**табл. 1**). Зниження показника КЧ

до 2 и нижче серед дівчат групи $Д_1$ складала 33,3 % (n=22), групи $Д_2$ – 28,3 % (n=40), групи $Д_3$ – 46,8 % (n=59), групи $Д_4$ – 46,3 % (n=19), серед хлопчиків групи $Х_1$ складала 26,5 % (n=9), групи $Х_2$ – 23,8 % (n=37), групи $Х_3$ – 40,7 % (n=37). Відсоток, з яким зустрічалося зниження значень показника КЧ, в групі дівчат віком 12-17 років (група $Д_3$+$Д_4$) складав 46,7 % (n=78), у хлопчиків та юнаків об'єднаної групи $Х_3$+Ю – 41,6 % (n=40).

З огляду на розбіжності у відсотку виявлення окремих значень КЧ («слабка та незадовільна» – КЧ≤ 2, «задовільна» – КЧ=2,5 та «хороша та відмінна» КЧ≥3) ми порівняли вікові групи учасників дослідження за розподілом значень цього показника.

Результати статистичного аналізу виявили наявність статистично значущих розбіжностей в розподілі значень КЧ між групами $Д_1$, $Д_2$, $Д_3$ та $Д_4$ (χ^2=15,152, p<0,05) в цілому, а також між групами $Х_1$, $Х_2$ та $Х_3$ (χ^2=18,280, p=0,002). Водночас, при порівнянні розподілу частоти значень КЧ в різних вікових групах дівчат статистичної значущості досягали розбіжності виключно між групами $Д_2$ і $Д_3$ (χ^2=11,279, p=0,004) та $Д_2$ і $Д_4$ (χ^2=6,174, p=0,046). В противагу цьому, розподіли частоти значень КЧ в різних вікових групах хлопчиків характеризувалися наявністю статистично значущих розбіжностей: між групами $Х_1$ і $Х_2$ (χ^2=8,035, p=0,019), між групами $Х_1$ і $Х_3$ (χ^2=7,115, p=0,029) та між групами $Х_2$ і $Х_3$ (χ^2=17,521, p<0,001).

Порівняння за розподілом значень показника КЧ групи $Д_1$ з групою $Х_1$ (χ^2=2,105, p=0,350), групи $Д_2$ з групою $Х_2$ (χ^2=0,971, p=0,616), групи $Д_3$ з групою $Х_3$ (χ^2=3,008, p=0,223) та об'єднаної групи $Д_3$ і $Д_4$ з об'єднаною групою $Х_3$ і Ю (χ^2=2,662, p=0,265) не виявило статистично значущих розбіжностей між ними. Отже, в межах кожної з вікових груп істотні статистично значущі розбіжності між учнями жіночої та чоловічої статі за розподілом значень показника КЧ відсутні.

Обговорення отриманих результатів. Завершення розвитку органу зору та становлення багатьох зорових функцій відбувається у віці, який співпадає з періодом навчання у школі. Саме в цей період має місце значне навантаження на зоровий аналізатор. В умовах сьогодення воно зростає через істотні зміни у характері та умовах зорової роботи, що пов'язано з розвитком нових технологій та процесом комп'ютеризації. Збільшується загальне інформаційне навантаження на учнів, зменшується вільний час та збільшується тривалість підготовки до занять. Як наслідок, в організмі активуються адаптативні функціональні процеси із значним напруженням компенсаторно-пристосувальних систем. На тлі відсутності науково обґрунтованих нормативів зорового навантаження, що відповідають вимогам сучасної шкільної програми, відсутності здоров'язберігаючих компонентів в роботі багатьох навчальних закладів процеси адаптації ускладнюються, що в свою чергу, призводить до розвитку у школярів ряду хронічних неінфекційних хвороб. Порушення зору відносяться до відхилень, що найбільш часто виникають у стані здоров'я учнів. Такі порушення у значній мірі знижують працездатність дітей. [7]. Доведено, що порушення зору спричиняють низку вторинних відхилень у психічному й фізичному становленні дитини, які гальмують процес навчання та подальший розвиток, обмежують їх професійний вибір, викликають розвиток низки психологічних відхилень. При цьому програми сучасної НУШ значно перевантажені матеріалом, мала увага приділяється фізичному розвитку дітей і підлітків. [8]. Зазначена проблема не нова, але, з часом, все більше загострюється на тлі перерозподілу часу дозвілля дітей, підлітків та юнацтва на користь інтерактивного спілкування через персональні комп`ютери, планшети, мобільні телефони [3 4]. Радянська школа фізичного виховання, а саме в школі та позашкільних секціях була зруйнована в період первинного накопичення капіталу в 90-ті роки 20-го сторіччя. Взамін виникли елітні спортивні клуби відвідування яких на фоні значного збіднення населення країни для широких верств населення стало недоступним. Швидкий же ріст електроніки в останнє десятиліття, зокрема персональних комп`ютерів, планшетів, мобільних телефонів тощо, викликав суттєве збільшення навантаження на зоровий аналізатор. Такий перерозподіл часу дозвілля, призводить до зменшення фізичної активності та збільшення навантаження на зоровий апарат [9], що в свою чергу погіршує як загальне здоров`я молодого покоління так і стан зорової системи дітей, підлітків та людей юнацького віку.

Таким чином, отримані нами дані підтверджують, існування масштабної проблеми, прогресування частоти порушень зорової системи в дітей і підлітків, що потребує пошуків нагального її вирішення на рівні держави.

Висновки. Як у дівчат, так і хлопчиків шкільного віку з віком спостерігається статистично значуще погіршення стану зорової системи, зокрема наростання ступеня як міопії окремо, так і погіршення рефракції в цілому. Встановлено, що у учасників дослідження кожної вікової групи незалежно від статі, за умови наявності порушення у них рефракції, коефіцієнт КЧ як правило не перевищував 2,5. Останнє вказує на зниження КЧ у таких учасників дослідження. Таким чином, зниження показника КЧ безпосередньо може бути використано для визначення груп ризику за фактором порушення гостроти зору у дітей шкільного віку.

Перспективи подальших досліджень. Подальші дослідження будуть направлені на створення алгоритму визначення контрастної чутливості, як раннього скринінгового методу для раннього виявлення аномалій рефракції, оцінки працездатності зорового аналізатора при зоровому навантаженні з метою подальшої розробки рекомендацій за тривалістю і характером зорового навантаження у школярів різного віку.

References

1. Klyuka YV. *Beregyte zrenye u detey* [Protect eyesight in children]. Kyev: Zdorove; 1987. 32 p. [Russian]
2. Kolomyets VA, Bandura MYu, Kolomyets NV. Merydyonalnaya nonyusnaya ostrota zrenyya u detey y vzroslykh s gypermetropycheskym astygmatyzmom [Meridional nonius visual acuity in children and adults with hyperopic astigmatism]. *Oftalmologyya. Vostochnaya Evropa*. 2015; 3(26): 27–34. [Russian]
3. Kudryashova NY. *Zrenye. Sokhranenye, normalyzatsyya, vosstanovlenye* [Vision. Preservation, normalization, restoration]. M: Gregory–Pepdt; 1985. 288 p. [Russian]
4. Pasyechnikova NV, Serdyuchenko VI, Grushko YuV, Morozova MYu, Degtyareva NM. Sposib pidvyshchennya gostroty zoru u ditey z ametropiyamy [The way to welcome the dawn of children with ametropia]. *Inform byul NAMN Ukrayiny*. 2016; 41: 154. [Ukrainian]
5. Volkov VV. Metodyka klynycheskoy vyzokontrastometryy [The method of clinical visocontrastometry]. *Vestnyk oftalmologyy.* 1983; 3: 59–61. [Russian]
6. Rynskaya NV. *Nastolnaya knyga optometrysta. Algorytm podbora refraktsyy* [Handbook optometrist. Refraction Selection Algorithm]. Uchebnoe posobye dlya oftalmologov y optometrystov. M: FARB-IT; 2018. 488 p. [Russian]
7. Androshchuk O, Tsyupak T, Tsyupak Yu. Pokrashchennya rivnya fizychnoyi pidgotovlenosti ta gostroty zoru khlopchykiv iz korotkozoristyu v protsesi zanyat riznymy formamy likuvalnoyi i fizychnoyi kultury [Reduction of the level of physical preparation and state training for short-term students in the process of occupying low-level forms of physical and physical culture]. *Fizychne vykhovannya, sport i kultura zdorov'ya u suchasnomu suspilstvi.* 2011; 1(13): 56–8. [Ukrainian]
8. Potashnyuk R, Potashnyuk I, Kubovych O, Sverdan Z. Patologiya zoru v ditey: mozhlyvosti vykorystannya metodyk reabilitatsiyi, profilaktyky v protsesi pidgotovky maybutnikh fakhivtsiv zdorov'ya lyudyny do zdorov'yazberigalnoyi diyalnosti [Pathology of vision in children: opportunities for the use of rehabilitation techniques, prevention in the preparation of future human health professionals for health care activities]. *Fizychne vykhovannya, sport i kultura zdorov'ya u suchasnomu suspilstvi*. 2012; 4(20): 102–6. [Ukrainian]
9. Clinical sanatorium Avangard. Available from: http://sanatoriy-avangard.com/ua_uk/1390842029

УДК 612.843:613.955

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ОСТРОТЫ ЗРЕНИЯ И КОНТРАСТНОЙ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ В РАЗНЫХ ВОЗРАСТНЫХ ГРУППАХ ШКОЛЬНИКОВ

Харченко Л. Б., Плиска А. И., Груша М. М., Шкробанец И. Д.

Резюме. В последние годы наблюдается ухудшение зрения у детей и подростков вследствие увеличения информационной загрузки в условиях дополнительного психогенного стресса, неадекватной зрительной загрузки, что и становит серьезную государственную проблему.

Цель исследования **–** определить состояние зрительного анализатора у школьников разных возрастных групп. Объект исследования – зрительный анализатор у школьников разных возрастных групп. Предмет исследования – изменение состояния зрительного анализатора у школьников разного возраста.

Использована возрастная периодизация развития человека, принятая на VII-й конференции по проблемам возрастной морфологии, физиологии и биохимии (1965). В исследование включены дети 5-8 возрастных периодов – девочки и мальчики возрастом от 4 до 21 лет. Определяли остроту зрения и контрастную чувствительность общепринятыми методами.

Анализ результатов исследований остроты зрения у девочек и мальчиков определил, что с возрастом увеличивается степень миопии. Однако в старших возрастных периодах частота нарушений рефракции зрения сохраняется на стабильном уровне. Определение остроты зрения и особенностей контрастной чувствительности у участников исследования выявило, что в каждой возрастной группе школьников, имеющих нарушение рефракции, одновременно определили снижение контрастной чувствительности. Причем данный метод следует считать как тестовый в диагностике остроты зрения без коррекции и с таковой.

Завершение развития органа зрения в условиях увеличения общей информационной загрузки, увеличения длительности подготовки к занятиям; ухудшение общего физиологического состояния учеников со значительным напряжением компенсаторно-приспособительных систем, снижением работоспособности, наряду с ухудшением зрения вызывают вторичные отклонения в периферическом отделе зрительного

анализатора детей. Доказано, что нарушения зрения вызывают ряд вторичных отклонений в психическом и физическом развитии ребенка, тормозят процесс его обучения и дальнейшее развитие, ограничивают их профессиональный выбор. Таким образом, прогрессирование ухудшения зрения у школьников является государственной проблемой, требующей решения в кратчайшие строки.

Как у девочек, так и у мальчиков школьного возраста с возрастом наблюдается ухудшение состояния зрительной системы, в частности нарастание миопии как отдельно, так и ухудшение рефракции в целом. Установлено, что в участников исследования каждой возрастной группы не зависимо о пола, при условии нарушения у них рефракции, коэфициент контрастной чувствительности как правило не превышал 2,5. Последнее указывает на снижение контрастной чувствительности у таких учасников исследования. Таким образом, снижение показателя контрастной чувствительности непосредственно может быть использовано для определения групп риска по фактору нарушения остроты зрения у детей школьного возраста.

Ключевые слова: зрение, контрастная чувствительность, дети, подростки.

UDC 612.843:613.955

Definition of Visual Acuity and Contrast Sensitivity in Different Age Groups of Schoolchildren

Kharchenko L., Plyska O., Grusha M., Shkrobanets I.

Abstract. In recent years, there has been deterioration in vision in children and adolescents due to an increase in information load in conditions of additional psychogenic stress, inadequate visual load, which becomes a serious state problem.

The purpose of the study was to determine the state of the visual analyzer in schoolchildren of early age groups. The object of study is a visual analyzer in schoolchildren of different age groups. The subject of the study is a change in the state of the visual analyzer in schoolchildren of different age.

Material and methods. The age-related periodization of human development adopted at the VIIth conference with the problems of age-related morphology, physiology and biochemistry (1965) is used. The study included children of 5-8 age periods: girls and boys aged from 4 to 21 years. Visual acuity and contrast sensitivity were determined by conventional methods.

Results and discussion. Analysis of the study results of visual acuity in girls and boys showed that the degree of myopia increased with age. However, in older age periods, the frequency of visual refraction disorders is maintained at a stable level. The determination of visual acuity and features of contrast sensitivity in the study participants revealed that in each age group of schoolchildren who had a refractive error, they simultaneously determined a decrease in contrast sensitivity. Moreover, this method should be considered a test in the diagnosis of visual acuity without correction and with that.

Completion of the eye development in conditions of increasing the overall information load, increasing the duration of preparation for classes; deterioration of the general physiological state of students with significant strain of compensatory-adaptive systems, decreased performance, along with visual impairment, cause secondary deviations in the peripheral section of the children's visual analyzer. It is proved that visual impairment causes a number of secondary deviations in the mental and physical development of the child inhibits the process of learning and further development, and limits their professional choice. Thus, the progression of visual impairment in schoolchildren is a state problem requiring solution in the shortest possible time.

Conclusion. In both girls and boys of school age, a deterioration of the visual system is observed with age, in particular, an increase in myopia alone, and deterioration in refraction as a whole. It was found out that in the study participants of each age group, it was not dependent on gender, provided that they had refractive errors, the coefficient of contrast sensitivity as a rule did not exceed 2.5. The latter indicates a decrease in contrast sensitivity in such study participants. Thus, a decrease in the contrast sensitivity index can directly be used to determine risk groups with the visual impairment factor in school children.

Keywords: vision, contrast sensitivity, children, adolescents.

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 03.08.2019 р.
Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs05.01.236
УДК 616.248–0356.1–08.015.2

Шумко Г. І., Шупер В. О.,
Трефаненко І. В., Рева Т. В.

ОЦІНКА ФАКТОРІВ ВПЛИВУ НА РІВЕНЬ ПРИХИЛЬНОСТІ ДО ЛІКУВАННЯ У ОСІБ ХВОРИХ НА БРОНХІАЛЬНУ АСТМУ

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

galadok@ukr.net

Однією з важливих проблем досягнення та підтримки контролю над симптомами бронхіальної астми є низька прихильність пацієнтів до лікування, що призводить до тяжких наслідків. Незважаючи на досягнуті успіхи в терапії бронхіальної астми, створення нових сучасних інгаляційних пристроїв, залишається значною кількість пацієнтів, які з певних причин не виконують лікарські рекомендації. На сьогодні наявна велика кількість різноманітних факторів, які можуть впливати на прихильність хворих до лікування. Метою дослідження було оцінити фактори впливу на рівень прихильності до лікування осіб хворих на бронхіальну астму. Було обстежено 68 осіб, хворих на легку та середньої тяжкості персистуючу бронхіальну астму віком від 22 до 52 років. Використовували соціальний, клініко–діагностичний; клініко–психопатологічний, психодіагностичний (шкала прихильності до лікування Morisky Medication Adherence Scale, визначення тривожності за допомогою методики Спілбергера–Ханіна, дослідження рівня депресії за опитувальником Бека), математичний та статистичний методи дослідження. За результатами проведеного тестування було виділено три групи пацієнтів: 23,53% пацієнтів з високим, 27,94% середнім та 48,53% низьким рівнем прихильності до призначеного їм лікування. За соціальними факторами суттєво вищим рівень прихильності до призначеного лікування виявлено у пацієнтів, які одружені або заміжні, а також у тих, які мають вищу освіту. За даними клініко–психопатологічного та психодіагностичного обстеження серед пацієнтів із високим рівнем прихильності до призначеного лікування переважали особи із високим рівнем особистісної тривожності та високим й середнім рівнем депресії ($p < 0,05$). Пацієнти із низьким рівнем тривожності й депресії переважно мали низький рівень прихильності до призначеного лікування ($p<0,05$). Таким чином, пацієнти хворі на бронхіальну астму демонструють суттєво низьку прихильність до лікування. Соціальні, демографічні, економічні, клінічні, психопатологічні та інші фактори істотно впливають на рівень прихильності до лікування цих пацієнтів.

Ключові слова: бронхіальна астма, прихильність до лікування, фактори впливу на прихильність до лікування.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Наукова робота є фрагментом НДР «Особливості коморбідного перебігу захворювань внутрішніх органів: чинники ризику, механізми розвитку та взаємообтяження, фармакотерапія», № державної реєстрації 0114U002475.

Вступ. Бронхіальна астма (БА) залишається одним із найбільш розповсюджених захворюванням людини. Нині нею хворіють близько 300 млн. осіб на планеті, причому до 2025 року кількість таких пацієнтів ймовірно збільшиться на 100 млн. Поширеність БА в різних країнах коливається в широкому діапазоні – від 1% до 16% [1]. Вона є причиною 346000 смертей в усьому світі [2].

Головною задачею лікування БА являється досягнення та підтримка контролю над симптомами хвороби, покращення якості життя та зниження ризиків у майбутньому [3].

Однією з важливих проблем в цій галузі є низька прихильність пацієнтів до лікування, що призводить до недостатнього контролю над захворюванням і тяжких наслідків [4, 5, 6]. В даний час термін «прихильність до лікування» в медичній практиці має кілька схожих визначень: «міра дотримання пацієнтом рекомендованого йому лікування»; «міра, до якої поведінка пацієнта (прийом лікарських препаратів і модифікація способу життя) відповідає призначеним медичним рекомендаціям» Прихильність до лікування вважається незадовільною, коли пацієнт приймає менше 80% або більше 120-% запропонованих на тривалий період доз медикаменту [7].

Широкого використання, враховуючи простоту виконання та достатню об'єктивність, набула удосконалена шкала оцінки прихильності пацієнтів до

лікування, запропонована в 2008 р. D.E. Morisky (8–item Morisky Medication Adherence Scale – 8 пунктова шкала прихильності до лікування за Morisky) [8].

Недотримання лікарських призначень веде за собою зростання кількості загострень, підвищення потреби в госпіталізаціях, зниження якості життя. За даними ВООЗ, невиконання лікарських рекомендацій пацієнтами, що страждають на хронічні захворювання, є глобальною медичною проблемою, яка істотно впливає на ефективність лікування, а також призводить до серйозних економічних наслідків [9, 10].

Незважаючи на досягнуті успіхи в терапії БА, створення нових сучасних інгаляційних пристроїв, залишається значною кількість пацієнтів, які з певних причин не виконують лікарські рекомендації [3].

На сьогодні наявна велика кількість різноманітних факторів, які можуть впливати на прихильність хворих до лікування. Нині виявлено близько 250 факторів, які тим чи іншим чином формують ставлення хворих до дотримання призначеної терапії. Як правило, прихильність відображає складні взаємозв'язки між різними факторами, які можуть суттєво змінюватися в динаміці захворювання [11]. Глобальна проблема недостатньої прихильності пацієнтів до лікування особливо актуальна при комунікабельних захворюваннях, зокрема БА.

Мета дослідження. Оцінити фактори впливу на рівень прихильності до лікування у осіб хворих на БА.

Матеріал та методи дослідження. Обстежено 68 осіб, хворих на легку та середньої тяжкості персистуючу БА віком від 22 до 52 років. Використовували такі методи дослідження: клініко–діагностичний із аналізом клінічних, анамнестичних даних, результатів лабораторних та інструментальних методів дослідження, медичної документації; клініко–психопатологічний, психодіагностичний.

Оцінювання рівня прихильності до лікування проводили за допомогою опитування хворих за 8 пунктовою шкалою прихильності до лікування Morisky Medication Adherence Scale (MMAS). Дана шкала включає 8 запитань, які стосуються ставлення хворого до прийому призначених медикаментів. Відповіді на запитання 1–7 даються у форматі «так/ні». На восьме запитання є 5 варіантів відповіді: ніколи/дуже рідко; час від часу; деколи; переважно; завжди. За кожне «ні» (або «ніколи») пацієнт отримує 1 бал. Висока прихильність до лікування вважається у пацієнтів, які отримали 8 балів, середня – 7–6 балів, низька – < 6 балів.

Визначення тривожності проводили за допомогою тестування із використанням методики Спілбергера–Ханіна (до 30 балів – низька тривожність; 31–45 балів – помірна тривожність; 46 балів і більше – висока тривожність). Дослідження рівня депресії проводили за опитувальником Бека.

Статистичний аналіз здійснили за допомогою програми MS Excel for Windows XP, використовували методи клінічної, описової та математичної статистики.

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.

Результати дослідження та їх обговорення. Було проведено визначення рівня прихильності до лікування у 68 осіб хворих на БА, які були під нашим спостереженням, за шкалою прихильності до лікування MMAS. Після аналітичного оцінювання результатів проведеного тестування було виділено три групи пацієнтів. А саме, 23,53% (16 осіб) пацієнтів мали високу, 27,94% (19 осіб) мали середню та 48,53% (33 особи) мали низьку прихильність до призначеного їм лікування БА. Отримані нами результати ще раз підтверджують дані літератури про досить низький рівень прихильності до лікування серед пацієнтів, хворих на хронічні захворювання, зокрема на БА [1, 3, 7].

Соціальна характеристика осіб хворих на БА залежно від рівня прихильності до лікування представлена в **таблиці 1**.

Таблиця 1 – Соціальна характеристика осіб хворих на БА залежно від рівня прихильності до лікування

Соціальна характеристика	Високий рівень прихильності (n=16)	Середній рівень прихильності (n=19)	Низький рівень прихильності (n=33)
Чоловіки	4 (25,00%)	4 (21,05%)	12 (36,36%)
Жінки	12 (75,00%)	15 (78,95%)	21 (63,63%)
Одружені / заміжні	9 (56,25%)	7(36,84%)	8 (24,24%)
Неодружені/ незаміжні	7 (43,75%)	12 (63,16%)	25 (75,76%)
Вища освіта	9 (56,25%)	7 (36,84%)	8 (24,24%)
Середньо–спеціальна освіта	5 (31,25%)	4 (21,05%)	10 (30,30%)
Середня освіта	2 (12,5%)	8 (42,11%)	15 (45,46%)

Досить значна різниця між групами виявлена за такими показниками як рівень освіти та сімейний

стан. Суттєво вищим рівень прихильності до призначеного лікування виявлено у пацієнтів, які одружені або заміжні, а також у тих, які мають вищу освіту. Неодружені та незаміжні пацієнти мали порівняно нижчий рівень прихильності до лікування. Результати нашого дослідження щодо соціальної характеристики пацієнтів хворих на БА цілком співпадають з результатами, які отримували науковці в раніше проведених дослідженнях, зокрема щодо рівня освіти та сімейного стану [1, 7].

За даними клініко–психопатологічного та психодіагностичного обстеження (**табл. 2**) із використанням опитування хворих за методикою визначення тривожності Спілбергера–Ханіна, а також дослідження рівня депресії за опитувальником Бека виявлено, що серед пацієнтів із високим рівнем прихильності до призначеного лікування переважали особи із високим рівнем особистісної тривожності та високим й середнім рівнем депресії ($p<0,05$). Середній рівень прихильності корелював із низьким й середнім рівнем депресії. Пацієнти із низьким рівнем тривожності й депресії переважно мали низький рівень прихильності до призначеного лікування ($p<0,05$). Хоча серед літературних даних ми

Таблиця 2 – Психологічна характеристика осіб хворих на БА залежно від рівня прихильності до лікування

Психологічна характеристика	Високий рівень прихильності (n=16)	Середній рівень прихильності (n=19)	Низький рівень прихильності (n=33)
Рівень особистісної тривожності			
Високий	10 (62,5%)	6 (31,58%)	8 (24,24%)
Помірний	3 (18,75%)	7 (36,84%)	10 (30,30%)
Низький	3 (18,75%)	6 (31,58%)	15 (45,45%)
Рівень депресії			
Високий	8 (50,00%)	4 (21,05%)	3 (9,10%)
Середній	6 (37,5%)	7 (36,84%)	15 (45,45%)
Низький	2 (12,5%)	8 (42,11%)	15 (45,45%)

бачимо досить різноманітні дані щодо впливу рівня особистісної тривожності та рівня депресії на прихильність до лікування пацієнтів [1, 5, 11].

Слід відмітити, що високий рівень прихильності до лікування виявляли також пацієнти, яким призначалось лікування БА за допомогою сучасних інгаляційних пристроїв з фіксованим комбінованим складом. Особливо потрібно повідомити, що досить часто причиною зниження прихильності до лікування у хворих на БА, було саме покращення стану пацієнта та зникнення симптомів захворювання, що підтверджують інші науковці у своїх дослідженнях [3, 6].

Висновки. У осіб хворих на БА прихильність до лікування була суттєво низькою. На рівень прихильності до лікування обстежених пацієнтів, хворих на БА впливали досить різноманітні фактори: соціальні, демографічні, економічні, пов'язані з медичним персоналом та системою охорони здоров'я, а також з лікуванням, що застосовується, пов'язані з пацієнтом, особливо з його психологічним станом таким, як рівень особистісної тривожності та депресії. Оцінка рівня прихильності до призначеного лікування хворих на БА повинна проводитися на кожному етапі надання медичної допомоги за допомогою методів дослідження із доведеною ефективністю.

Перспективи подальших досліджень. Доцільним буде розширити в подальшому спектр досліджуваних факторів, які можуть суттєво впливати на рівень прихильності до призначеного лікування, особливу увагу звертаючи саме на психологічні аспекти та розробити заходи щодо підвищення рівня прихильності до лікування хворих на БА. Частково це можливе завдяки розробці та впровадженню спеціальних навчальних програм для лікарів з метою визначення у пацієнтів психологічних факторів, які можуть суттєво впливати на рівень прихильності, для своєчасної їх корекції.

References

1. Bushueva NA. Sravnytelnyy analyz faktorov kooperatyvnosty bolnykh bronkhyalnoy astmoy [Comparative analysis of cooperative factors in patients with bronchial asthma]. *Pulmonologyya*. 2000; 3: 53–61. [Russian]
2. Feshchenko YuI. Aktualni problemy suchasnoyi pulmogologiyi [Actual problems of regular pulmonologist]. *Ukr pulmonol zhurnal*. 2018; 3: 5–12. [Ukrainian]
3. Ylenkova NA, Cherepanova YV, Vokhmyna TA. Problemy pryverzhennosty terapyy u detey s bronkhyalnoy astmoy [Problems of adherence to therapy in children with asthma]. *Pedyatrycheskaya farmakologyya*. 2016; 13(6): 565–70. doi: 10.15690/pf.v13i6.1670 [Russian]
4. Gurevych KG. Komplaens bolnykh, poluchayushchykh gypotenzyvnuyu terapyyu [Compliance of patients receiving antihypertensive therapy]. *Kachestvennaya klynycheskaya praktyka*. 2003; 4: 53–8. [Russian]
5. Mendelevych VD. *Klynycheskaya y medytsynskaya psykhologyya* [Clinical and medical psychology]. Praktych rukovodstvo. M: MEDpress; 2001. 592 p. [Russian]
6. Nenasheva NM. Vozmozhnosty dostyzhenyya kontrolya nad bronkhyalnoy astmoy v uslovyyakh klynycheskoy praktyky [Opportunities for achieving control of bronchial asthma in clinical practice]. *Atmosfera. Pulmonologyya y allergologyya*. 2007; 1: 36–9. [Russian]

7. Soldatchenko SS, Donych SG, Ygnatonys YP. Pryverzhennost k lechenyyu bolnykh bronkhyalnoy astmoy: sovremennoe sostoyanye voprosa [Adherence to the treatment of patients with bronchial asthma: current status of the issue]. *Ukr pulmonol zhurnal*. 2008; 2: 35–8. [Russian]
8. Morisky DE, Ang A, Krousel–Wood M, Ward HJ. Predictive validity of a medication adherence measure in an outpatient setting. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2008; 10(5): 348–54. PMID: 18453793. PMCID: PMC2562622
9. Osterberg L, Blaschke T. Adherence to medication. *N Engl J Med*. 2005; 353(5): 487–97. PMID: 16079372. DOI: 10.1056/NEJMra050100
10. *World Health Statistics 2012*. WHO; 2012. 176 p.
11. Neznanov NG, Vyd VD. Problema komplayensa v klynycheskoy psykhyatryy [Compliance Problem in Clinical Psychiatry]. *Psykhyatryya y psykhofarmakoterapyya. Zhurnal ym PB Gannushkyna*. 2004; 6(4): 159–62. [Russian]

УДК 616.248–0356.1–08.015.2

ОЦЕНКА ФАКТОРОВ ВЛИЯНИЯ НА УРОВЕНЬ ПРИВЕРЖЕННОСТИ К ЛЕЧЕНИЮ У ЛИЦ БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ

Шумко Г. И., Шупер В. А., Трефаненко И. В., Рева Т. В.

Резюме. Одной из важных проблем достижения и поддержания контроля над симптомами бронхиальной астмы является низкая приверженность пациентов к лечению, что ведет к тяжелым последствиям. Несмотря на достигнутые успехи в терапии бронхиальной астмы, создание новых современных ингаляционных устройств, остается значительным количество пациентов, которые по определенным причинам не выполняют врачебные рекомендации. В настоящее время имеется большое количество различных факторов, которые могут влиять на приверженность больных к лечению. Целью исследования было оценить факторы, влияющие на уровень приверженности к лечению лиц больных бронхиальной астмой. Было обследовано 68 человек, больных легкой и средней тяжести персистирующей бронхиальной астмой в возрасте от 22 до 52 лет. Использовали социальный, клинико–диагностический, клинико–психопатологический, психодиагностические (шкала приверженности к лечению Morisky Medication Adherence Scale, определения тревожности с помощью методики Спилбергера–Ханина, исследование уровня депрессии по опроснику Бека), математический и статистический методы исследования. По результатам проведенного тестирования было выделено три группы пациентов: 23,53% пациентов с высоким, 27,94% средним и 48,53% низким уровнем приверженности к назначенному им лечению. По социальным факторам существенно больший уровень приверженности к назначенному лечению выявлен у женатых или замужних пациентов, а также у имеющих высшее образование. По данным клинико–психопатологического и психодиагностического обследования среди пациентов с высоким уровнем приверженности к назначенному лечению преобладали лица с высоким уровнем личностной тревожности и высоким и средним уровнем депрессии ($p<0,05$). Пациенты с низким уровнем тревожности и депрессии преимущественно имели низкий уровень приверженности к назначенному лечению ($p<0,05$). Таким образом, пациенты больные бронхиальной астмой демонстрируют существенно низкую приверженность к лечению. Социальные, демографические, экономические, клинические, психопатологические и другие факторы существенно влияют на уровень приверженности к лечению этих пациентов.

Ключевые слова: бронхиальная астма, приверженность к лечению, факторы влияния на приверженность к лечению.

UDC 616.248–0356.1–08.015.2

Assessment of the Factors Effecting on the Level of Adherence to Treatment in Patients with Bronchial Asthma

Shumko H. I., Shuper V. A., Trefanenko I. V., Reva T. V.

Abstract. Bronchial asthma remains one of the most common human diseases. The main goal of treating bronchial asthma is to achieve and maintain control over the symptoms of the disease, improve quality of life and reduce future risks.

One of the important problems in achieving and maintaining of symptoms control in bronchial asthma is the low adherence of patients to treatment, which leads to severe consequences. Despite the advances made in the treatment of Bronchial asthma, the creation of new modern inhalation devices, a significant number of patients do not comply with medical recommendations. Today, there are many different factors that can affect patients' adherence to treatment.

The purpose of the study was to evaluate the factors influencing the level of adherence to treatment of patients with bronchial asthma.

Material and methods. 68 people with mild to moderate persistent bronchial asthma between the ages of 22 and 52 were examined. For investigation we used social, clinical and diagnostic, clinical and psychopathological, psychodiagnostic (Moriskiy Medication Adherence Scale, Determination of anxiety by Spielberger–Hanin method, Beck depression test), mathematical and statistical methods.

Results and discussion. According to the results of the testing, three groups of patients were identified: 23.53% of patients with high, 27.94% with average and 48.53% with low level of adherence to their assigned treatment. By social factors, a significantly higher level of adherence to prescribed treatment was found in patients who are married, as well as in those with higher education. According to the clinical psychopathological and psycho–diagnostic examination, patients with high levels of adherence to prescribed treatment were dominated by individuals with high levels of personal anxiety and high and moderate levels of depression ($p<0.05$). Patients with low anxiety and depression generally had low adherence to prescribed treatment ($p<0.05$). Thus, patients with bronchial asthma exhibited a significantly low adherence to treatment.

Conclusion. The level of adherence to the treatment in patients with bronchial asthma was influenced by a variety of factors: social, demographic, economic, health–related, healthcare–related, and treatment–related, especially with their psychological condition, such as the level of personal anxiety and depression. Assessment of the level of adherence to the prescribed treatment of patients with bronchial asthma should be performed at each stage of the provision of medical care using research methods with proven effectiveness.

Keywords: bronchial asthma, adherence to treatment, factors affecting adherence to treatment.

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 03.08.2019 р.
Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs05.01.241
УДК 616-018.4:546.81:614.7(477.63)-047.36

Білецька Е. М., Калінічева В. В., Онул Н. М.

БІОМОНІТОРІНГ ВМІСТУ СВИНЦЮ У КІСТКОВІЙ ТКАНИНІ МЕШКАНЦІВ ЕКОЛОГОКОНТРАСТНИХ ТЕРИТОРІЙ ДНІПРОПЕТРОВСЬКОЇ ОБЛАСТІ

ДЗ «Дніпропетровська медична академія Міністерства охорони здоров'я України», Дніпро, Україна

katfiend@ukr.net

У спектрі техногенного навантаження населення промислово розвинутих міст, проблема важких металів є у фокусі досліджень науковців. Особлива роль серед важких металів належить свинцю, як інтергальному показнику техногенного забруднення довкілля, що має тропність до кісткової тканини людини, здатність до накопичення та її деструкції.

Біомоніторінг у 42 пацієнтів був проведений морбідно фахівцями-клініцистами. Для цього сформовано однорідну вибірку населення за статтю, віком (від 29 до 64 роки), що мешкають не менше 5 років в даному місті та не мають професійних шкідливостей, рентгенологічних ознак остеопорозу та інших факторів ризику розвитку остеопорозу за даними ВООЗ. У відібраного контингенту населення був проведений біомоніторінг кісткової тканини з подальшим аналізом елементу в біосередовищі та обґрунтуванням попередження розвитку диселементозів у населення техногенно забруднених територій.

Проведені клініко-гігієнічні дослідження серед мешканців екологоконтрастних територій доводять, що в кістковій тканині мешканців промислової території концентрація свинцю достовірно вища в 2,2 рази (0,66±0,156 мг/кг та 0,3±0,0276 мг/кг ($p<0,05$)), порівняно з особами контрольної території.

Своєчасні превентивні заходи серед мешканців техногенно розвинених населень дозволять запобігти порушенню мінерального обміну. Так, отримані дані обґрунтували доцільність профілактичних заходів з мінімізації техногенного навантаження мешканців промислово забруднених територій. В розроблених нами методичних рекомендаціях поряд із традиційними законодавчими, технологічними, санітарно-технічними особлива увага приділяється використанню медико-біологічних заходів, спрямованих на підвищення резистентності організму до впливу екологічних факторів, ефективну нейтралізацію сполук свинцю у біологічних середовищах та інтенсифікацію їх виведення з організму.

Найбільш значущим для здоров'я населення є корекція харчування, незначний дефіцит в якому есенціальних елементів можливо усунути шляхом вживання харчових продуктів із підвищеним їх вмістом.

Ключові слова: кісткова тканина, свинець, промислова територія.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Робота виконана в Державному закладі «Дніпропетровська медична академія Міністерства охорони здоров'я України» в рамках науково-дослідної роботи кафедри загальної гігієни «Гігієнічна діагностика формування екологозалежних мікроелементозів у населення промислового регіону та їх профілактика» № держ. реєстрації 0114U005582, шифр ІН.03.15

Вступ. Сучасні умови мінливості розвитку економіки та виробництва в нашій країні створює нові технології, нові професії, нові умови праці, але і нові чинники, на жаль, негативного впливу не тільки на здоров'я робітників, а також на довкілля, як нові виклики для здоров'я населення. Серед них важливу роль гігієністи відводять хімічному забрудненню навколишнього середовища, серед складових якого саме важкі метали посідають пріоритетне місце у спектрі техногенного навантаження

населення промислово розвинутих міст. Проблема важких металів протягом останніх 50 років є у фокусі досліджень науковців кафедри загальної гігієни. Але останні 30 років ми вивчаємо важкі метали не у умовах металургійних виробництв, а в умовах промислових міст, тобто вплив цих токсикантів на всі верстви, в т.ч. чутливого контингенту (діти, вагітні тощо). ВМ це особливі речовини, високотоксичні, хімічно стійкі, постійно присутні у повітрі, воді, харчах, здатні до кумуляції. За нашими даними 90 % їх сумарного добового надходження раціони харчування. Найголовніша небезпека важких металів (ВМ), що ці абіотичні речовини накопичуються в організмі людини навіть при впливі низьких їх концентрацій, нижчих за норматив чи гігієнічний стандарт.

Як визнаний показник серед спектру ВМ особлива роль належить свинцю, як інтергальному показнику техногенного забруднення довкілля, який має особливу тропність до кісткової тканини людини – 80% усього свинця в ній накопичується і деструктує її.

В Україні проблема свинцевої небезпеки набула особливої уваги в останні десятиліття. Сьогодні на території України вже працює понад 18 новостворених підприємств, проектні потужності яких розраховані на виробництво щороку понад 10 млн шт. різних типів свинцевих свинцево-кислотних акумуляторів і батарей та виплавку понад 80 тис. т вторинного свинцю.

В умовах Дніпропетровського регіону його емісія за останні 20 років зросла у 2-2,5 рази за рахунок акумуляторного виробництва, росту автотранспорту тощо, що дає підстави називати м. Дніпро «свинцевою столицею» країни.

Зростання захворюваності населення на хвороби кістково-м'язової системи та при наявності все зростаючого техногенного навантаження на організм людини [1-4] ставить необхідність гігієнічного аналізу ролі свинцю у розвитку остеопатій у населення промислових територій.

У зв'язку з вищевикладеним, **метою** даного **дослідження** було обґрунтування техногенної детермінованості змін концентрації свинцю у кістковій тканині мешканців промислової території.

Матеріал та методи дослідження. Біомоніторінг (у 42 пацієнтів) був проведений морбідно фахівцями-клініцистами. Для якого було сформовано однорідну вибірку населення за статтю, віком (від 29 до 64 роки), що мешкають не менше 5 років в даному місті та не мають професійних шкідливостей, рентгенологічних ознак остеопорозу та інших факторів ризику розвитку остеопорозу за даними ВООЗ. У відібраного контингенту населення був проведений біомоніторінг (кісткова тканина) з подальшим аналізом елементу в біосередовищі та обґрунтуванням попередження розвитку диселементозів у населення техногенно забруднених територій.

Комісія з питань біоетики ДЗ «ДМА» зробила висновок, що робота виконана з урахуванням існуючих біоетичних норм та стандартів щодо проведення наукових досліджень (протокол № 6 від 07.02.2018р.).

Визначення свинцю у кістковій тканині проводилось методом атомно-емісійної спектрометрії з індуктивно-зв'язаною плазмою (ICP-AES). Пробопідготовка зразків кісткової тканини проводилась у декілька етапів відповідно до методичних рекомендацій МУК 4.1.1483-03 [11].

Статистична обробка та аналіз результатів виконані за загальноприйнятими методиками з використанням ліцензійних програм статистичного аналізу Statistica v.6.1 та Microsoft Excel (StatSoftInc., серійний №AGAR909E415822FA) [10].

Результати дослідження. Аналіз захворюваності опорно-рухової системи населення Дніпропетровської області в динаміці 25 років свідчить про її невпинне зростання у 1,7 разів та їх хронізації – у 2 рази, що за загальними рівнями постійно перевищує середньоукраїнські значення (**рис. 1**).

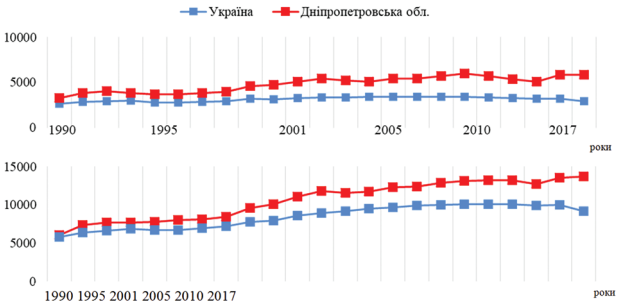


Рис. 1. Первинна захворюваність та поширеність захворювань опорно-рухової системи на 100000 нас

До дослідної групи (n=16) були розподілені особи, що проживають у промислових міста Дніпропетровської області: Дніпро (75% респондентів), Кривий Ріг та Нікополь. До контрольної групи (n=26) входили особи, що мешкали в екологічно контрастних, промислових територіях Дніпропетровської області.

Перебуваючи в постійному контакті з біологічними рідинами, кісткова тканина є місцем депонування свинцю, володіє відносною стабільністю та може являти собою гарне відображення загального рівня елементу в організмі людини за тривалий період [5, 6].

Проведені клініко-гігієнічні дослідження серед мешканців екологоконтрастних територій доводять, що в кістковій тканині мешканців промислової

території концентрація свинцю достовірно вища в 2,2 рази (0,66±0,156 мг/кг та 0,3±0,0276 мг/кг (p<0,05)), порівняно з особами контрольної території (**рис. 2**).

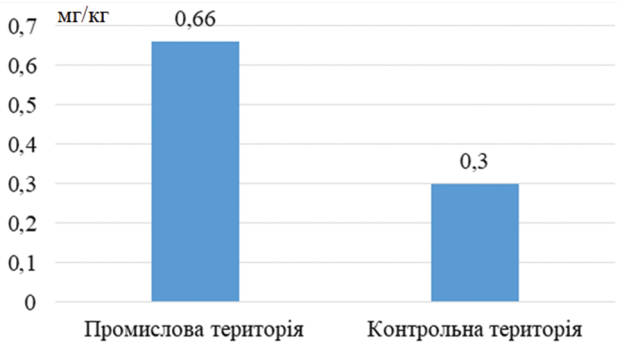


Рис. 2. Вміст свинцю у кістковій тканині жителів екологоконтрастних територій

Обговорення отриманих результатів. Отже, отримані результати свідчать, що жителі промислової території мають достовірно вищу концентрацію свинцю у кістковій тканині, порівняно з жителями контрольної території. Нашими попередніми дослідженнями [7, 8, 9] доведено небезпечність впливу свинцю на здоров'я населення, особливо на кісткову тканину, що призводить до порушення кісткового метаболізму шляхом зниження рівня остеоасоційованих елементів у кісткові тканині, викликаючи каскад патологічних порушень кістки та збільшує ризик розвитку остеопатій у мешканців промислової території, порівняно з контрольною.

Резюмуючи вищевикладене, обґрунтовано техногенну детермінованості підвищеного ризику розвитку остеопатій у жителів антропогенно навантаженої території, порівняно з контрольною.

Своєчасні превентивні заходи серед мешканців техногенно розвинених населень дозволять запобігти порушенню мінерального обміну. Так, отримані дані обґрунтували доцільність профілактичних заходів з мінімізації техногенного навантаження мешканців промислово забруднених територій. В розроблених нами методичних рекомендаціях поряд із традиційними законодавчими, технологічними, санітарно-технічними особлива увага приділяється використанню медико-біологічних заходів, спрямованих на підвищення резистентності організму до впливу екологічних факторів, ефективну нейтралізацію сполук свинцю у біологічних середовищах та інтенсифікацію їх виведення з організму.

Найбільш значущим для здоров'я населення є корекція харчування, незначний дефіцит в якому есенціальних елементів можливо усунути шляхом вживання харчових продуктів із підвищеним їх вмістом. Тільки при більш глибокому їх дефіциті необхідно використовувати дієтичні добавки під контролем лікаря.

Отже, отримані результати та їх всебічний аналіз дозволяють сформулювати **висновки:**

1. Вміст свинцю в кістковій тканині мешканців промислової території в 2,2 рази вищий, ніж у жителів контрольної, що доводить техногенність його походження.
2. Накопичення свинцю в кістковій тканині мешканців промислового міста є чинником порушень мінеральної щільності кістки та фактором ризику розвитку остеопатій у населення.
3. Корекція харчування серед профілактичних заходів з мінімізації техногенного навантаження мешканців промислово забруднених територій має найбільш значну роль для здоров'я населення промислових територій.

Перспективи подальших досліджень. Проведення біомоніторінгу з подальшим аналізом вмісту інших абіотичних та біотичних остеоасоційованих елементів у кістковій тканині.

References

1. Osada M, Izuno T, Kobayashi M. Relationship between environmental exposure to cadmium and bone metabolism in a non-polluted area of Japan. *Environ Health Prev Med*. 2011; 16(6): 341-9. PMID: 21431812. PMCID: PMC3206976. doi: 10.1007/s12199-010-0204-8
2. Laird E, Ward M, McSorley E, Strain JJ, Wallace J. Vitamin D and Bone Health; Potential Mechanisms. *Nutrients*. 2010; 2(7): 693–724. PMID: 22254049. PMCID: PMC3257679. doi.org/10.3390/nu2070693
3. Chen Zh, Salam MT. Living near a Freeway is Associated with Lower Bone Mineral Density among Mexican Americans. *Zhanghua Osteoporos*. 2015; 26(6): 1713–21. PMID: 25677718. PMCID: PMC4470808. doi: 10.1007/s00198-015-3051-z
4. Smith TO, Schneider AD, Katchko KM, Chawon H, Hsu EL. Environmental Factors Impacting Bone-Relevant. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2017; 8: 22. doi: 10.3389/fendo.2017.00022
5. *Metody kontrolya. Khymycheskye faktory. Opredelenye khymycheskykh elementov v byologycheskykh sredakh y preparatakh metodamy atomno-emyssyonnoy spektrometryy y mass-spektrometryy s yndуktyvno svyazannoy plazmoy* [Control methods. Chemical factors. Determination of chemical elements in biological media and preparations by atomic emission spectrometry and inductively coupled plasma mass spectrometry]. Metodycheskye ukazanyya MUK 4.1.1482-1483-03. M: Mynzdrav Rossyy; 2003. 56 p. [Russian]
6. Antomonov MYu. *Matematycheskaya obrabotka y analyz medyko-byologycheskykh dannykh* [Mathematical processing and analysis of biomedical data]. Kyev; 2017. 578 p. [Russian]

7. Erokhyn AN, Ysakov BD, Nakoskyn AN. Osobennosty mykroelementnogo sostava kostnoy tkany pry chreskostnom dystraktsyonnom osteosynteze metodom Ylyzarova v uslovyyakh vysokogorya eksperymentalnoe yssledovanye) [Peculiarities of the microelement composition of bone tissue during transosseous distraction osteosynthesis using the Ilizarov method in a high-altitude experimental study)]. *Saratovskyy nauchno-medytsynskyy zhurnal*. 2014; 10(1): 119-23. [Russian]
8. Roczniak W, Brodziak-Dopierała B, Cipora E. The Content of Structural and Trace Elements in the Knee Joint Tissues. *Int J Environ Res Public Health*. 2017; 14(12): 1441. PMID: 29168758. PMCID: PMC5750860. doi:10.3390/ijerph14121441
9. Biletska EM, Shtepa OP, Kalinicheva VV. Vyvchennya modyfikatsiyi tsynkovogo statusu laboratornykh tvaryn v umovakh nyzkodozovogo diyi svyntsyu i tsynku v riznykh formakh [Study of modification of zinc status of laboratory animals in conditions of low-dose action of lead and zinc in various forms]. *Medychni perspektyvy*. 2017; 22(4): 13-9. [Ukrainian] doi: 10.26641/2307-0404.2017.4.117661
10. Biletska EM, Onul NM, Kalinicheva VV. Porivnyalna otsinka bioprotektornoyi diyi tsynku v organichniy ta neorganichniy formi na osteotropnist svyntsyu v eksperymentalnykh umovakh [Comparative evaluation of bioprotective effect of zinc in organic and inorganic form on lead osteotropy in experimental conditions]. *Medychni perspektyvy*. 2016; 21(4): 123-9. [Ukrainian] doi: 10.26641/2307-0404.2016.4.91481
11. Biletska EM, Onul NM, Kalinicheva VV. Kombinovana diya nyzkodozovykh rivniv svyntsyu ta tsynku na kistkovu tkanynu shchuriv [Combined effect of low-dose levels of lead and zinc on bone of rats]. *Запорізький медичний журнал*. 2018; 20(1(106): 101–4. [Ukrainian] doi: 10.14739/2310-1210.2018.1.122121

УДК 616-018.4: 546.81: 614.7 (477.63) -047.36

БИОМОНИТОРИНГ СОДЕРЖАНИЯ СВИНЦА В КОСТНОЙ ТКАНИ ЖИТЕЛЕЙ ЭКОЛОГОКОНТРАСТНЫХ ТЕРРИТОРИЙ ДНЕПРОПЕТРОВСКОЙ ОБЛАСТИ

Белецкая Е. М., Калиничева В. В., Онул Н. М.

Резюме. В спектре техногенной нагрузки населения промышленно развитых городов, проблема тяжелых металлов является в фокусе исследований ученых. Особая роль среди тяжелых металлов принадлежит свинцу, как интергальному показателю техногенного загрязнения окружающей среды, который обладает тропностью к костной ткани человека, способностью к накоплению и ее деструкции.

Биомониторинг у 42 пациентов был проведен морбидно специалистами-клиницистами. Для этого сформирована однородная выборка населения по полу, возрасту (от 29 до 64 лет), проживающих не менее 5 лет в данном городе и не имеющих профессиональных вредностей, рентгенологических признаков остеопороза и других факторов риска развития остеопороза по данным ВОЗ. У отобранного контингента населения был проведен биомониторинг костной ткани с последующим анализом элемента в биосреде и обоснованием предупреждения развития дисэлементозов у населения техногенно загрязненных территорий.

Проведенные клинико-гигиенические исследования среди жителей экологоконтрастных территорий доказывают, что в костной ткани жителей промышленной территории концентрация свинца достоверно выше в 2,2 раза (0,66±0,156 мг / кг и 0,3±0,0276 мг / кг ($p < 0,05$)) по сравнению с лицами, проживающими на контрольной территории.

Своевременные превентивные мероприятия среди жителей техногенно развитых городов позволят предотвратить нарушение минерального обмена. Так, полученные данные обосновали целесообразность профилактических мер по минимизации техногенной нагрузки жителей промышленно загрязненных территорий. В разработанных нами методических рекомендациях наряду с традиционными законодательными, технологическими, санитарно-техническими особое внимание уделяется использованию медико-биологических мероприятий, направленных на повышение резистентности организма к воздействию экологических факторов, эффективную нейтрализацию соединений свинца в биологических средах и интенсификацию их выведение из организма.

Наиболее значимым для здоровья населения является коррекция питания, незначительный дефицит в котором эссенциальных элементов возможно устранить путем употребления пищевых продуктов с повышенным их содержанием.

Ключевые слова: костная ткань, свинец, промышленная территория.

UDC 616-018.4: 546.81: 614.7 (477.63) -047.36

Biomonitoring of Lead Content in Bone Tissue of Residents of Ecological Contrast Territories of Dnepropetrovsk Region

Biletska E. M., Kalinicheva V. V., Onul N. M.

Abstract. In the spectrum of the technogenic load of the population of industrialized cities, the problem of heavy metals is in the focus of scientific research. A special role among heavy metals belongs to lead, as an intergal indicator of technogenic environmental pollution, which has a tropism for human bone tissue, the ability to accumulate and its destruction.

Material and methods. Biomonitoring (in 42 patients) was carried out morbidly by specialist clinicians. A homogeneous sample of the population was formed by gender, age (from 29 to 64 years), living at least 5 years in this city and had no occupational hazards, radiological signs of osteoporosis and other risk factors for osteoporosis according to the WHO. Biomonitoring (bone tissue) was carried out at the selected population contingent, followed by analysis of the element in the biological environment and justification for preventing the development of dyslementosis in the population of technologically polluted territories.

Results and discussion. Clinical and hygienic studies among residents of ecologically contrasting territories proved that the lead concentration in the bone tissue of residents of an industrial territory was significantly higher by 2.2 times (0.66±0.156 mg / kg and 0.3±0.0276 mg / kg ($p < 0.05$)) compared with persons in the control territory. Timely preventive measures among residents of technologically developed cities will prevent the violation of mineral metabolism.

Conclusion. Thus, the obtained data substantiated the feasibility of preventive measures to minimize the technogenic load of residents of industrially polluted territories. In our methodological recommendations, along with traditional legislative, technological, sanitary and technical, special attention is paid to the use of biomedical measures aimed at increasing the body's resistance to environmental factors, the effective neutralization of lead compounds in biological media and the intensification of their elimination from the body. The most important for the health of the population is the correction of nutrition, a slight deficiency in which the essential elements can be eliminated by eating foods with a high content.

Keywords: bone, lead, industrial 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 01.08.2019 р.
Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs05.01.246
UDC 614.253.4:371.83:159.9.07:37:378.124:614.258

Zemlyakova T. D., Holovkova T. A., Antonova O. V.

USING CHRONOBIOLOGICAL APPROACH FOR ASSESSING THE STUDENTS HEALTH STATUS FOR THE PURPOSE ITS PRESERVING

State establishment "Dnipropetrovsk Medical Academy of Health Ministry of Ukraine"
Department of General Hygiene, Dnepr city, Ukraine

TGolovkova@i.ua

The studying in higher education institution, young people face with a complex multifactorial environment of existence, adaptation to which depends on biorhythmological features. Future professional work of physicians and learning conditions demands from students the ability to overcome the stress, an adequate level of personal stress resistance, which is determined by peculiarities of a person's nervous and mental state, his/her ability to take responsibility for the result in an irregular situation.

The purpose of the work was to determine the type of working capacity and establishing the degree of stress exposure in medical students for developing a complex of prophylactic activities for students' adaptation to difficult training conditions and improvement of its quality.

Material and methods. Biorhythmological peculiarities of 78 boys and 214 girls were analyzed. Using special questionnaire we determined the types of biorhythms (disability) and exposure to stress in the third year students of the Dnepropetrovsk Medical Academy.

Results and discussion. Research results testified that the majority of students (47 %) were doves, almost one third of them (30 %) were larks, and 23 % of respondents accounted for owls. "Doves" had the increased adaptation capability compared with the most diverse types. The fact that most boys and girls (42 % and 51 %, respectively) were arrhythmic was very positive, taking into account the particularities of doctors' work. The obtained results showed that the most adaptable to stress respondents were «larks» ($p < 0.01$), although it did not coincide with the results of similar questionnaires.

Other authors' research results evidenced that stress resistance depended not only on the brain functional activity, but also on functional states of the organism, mental activity, working capacity, social states and other. 31 % of respondents were resistant to stress, 67 % had moderate predisposition to stress, and increased sensitivity to stress factors was typical for 2 % of students. Manifestations of psychosomatic disorders were fixed in 67.5 % of young people.

Conclusion. The obtained data allowed analyzing the proportion of boys and girls biorhythms types, to describe their gender characteristics, the degree of emotional tension as well as the opportunity to develop activities for desynchronoses prevention, resistance to stress factors, increasing and preserving students' health.

Keywords: types of biorhythms, pigeons, larks, owls, students.

Research relation to the plans, programs and department themes. The study was carried in accordance with the research plan "Comprehensive hygienic assessment of the working environment and working conditions of workers at enterprises of different profiles and their influence on the health of workers"; the state registration number is 0115U001086.

Introduction. In recent years, significant changes have taken place in the society of our country, under which the youth assumes more responsibilities of adults, feels more responsible for the quality of education as the basis of their future. The well–being of the person, his/her ability to mental, creative and physical work, harmonious perception of the world largely depend on the mode of work and rest fits the individual biorhythms of the person [1]. Knowledge of the features of biological rhythms is also of great importance for the active practical activity of man, especially in the field of medicine [2, 3].

Taking into account the individual characteristics of biological rhythms, you can choose the most comfortable period for effective work or training and predict negative changes in the biological system [4]. Data on the features of students' biorhythms will allow ensuring conditions of harmonious development and efficiency of the educational process. Researches of scientists of the last decades proved that the use of a chronobiological approach to assessing students' health status in order to preserve health, is one of the urgent problems of psychohygiene today [5, 6].

At the same time, human factors of the environment violate the internal rhythm, which leads to

disorders of the body in the short or long term. In today's society and the active pace of life, many desynchronizing factors, including stressors (psychological stress, intellectual load), affect negatively the psycho–emotional sphere of a person. For the most part, stress is an integral part of our lives, it is simply impossible to avoid, but it is necessary to be able to overcome the effects of excessive stress [7, 8]. G. Selee stated: “You should not be afraid of stress. Only dead people do not have it. Stress should be managed, and then you will feel the aroma and taste of life".

Individual stress resistance is determined to a large extent by the features of the psycho–emotional state of the person, its abilities to take responsibility for the situation. Studying in a higher medical institution constitutes, on the one hand, a considerable part of full self–realization, on the other hand, in the conditions of intensity of educational process, can negatively affect the completely unformed body of boys and girls [9]. Therefore, an important psycho–hygienic aspect of the work of the educational institution is the prognosis of social adaptation of students, the assessment of the resources of the individual needed to overcome difficulties, the ability to create an individual program of training using methods of counteracting stress [10, 11].

The above issues require an integrated approach to ensuring a healthy lifestyle and enhancing student performance by optimizing biorhythms and preventing the occurrence of psychosomatic disorders and illnesses associated with stress conditions.

All experiments were conducted in accordance with the Council of Europe Convention “On the Protection of Human Rights and Dignity of the Human Being with regard to the Application of Biology and Medicine Application of Biological and Medicine Achievements (ETS No. 164)” dated 04.04.1997, and the Helsinki Declaration of the World Medical Association (2008). Each patient signed an informed consent to participate in the study and all measures to ensure anonymity of patients were taken.

The purpose of the work was to study the biorhythmic characteristics of medical students, determine their type of performance during intensive training and establish the degree of stress exposure to develop a set of preventive measures that will help to maintain students' health.

Material and methods of research. At the preparatory stage, the status of the problem was studied by the processing of numerous literary sources. The studies involved 292 students of the third course of medical faculties of Dnipropetrovsk Medical Academy (78 boys and 214 girls). The type of youth biorhythm ("larks", "doves", "owls") was determined by O. Ostberg's method of modification by S. Stepanova [6]. The degree of susceptibility to stress was determined by questionnaire. 584 questionnaires were processed using traditional statistical methods.

Results. Data analysis allowed us to determine the types of students' biorhythms. We found out that most of them had arrhythmia (47 %), in the second place was the morning type of working capacity which comprised 30 %, in the third was the evening type with 23 % of respondents. This distribution is the most positive not only from the physiological features of "doves", which are equally successfully adapted to any daily regime, but also meets the requirements of professional selection for a doctor.

Describing the gender peculiarities of student distribution by types of biorhythms, it should be noted (**Table**) that the percentage of arrhythmias, both boys and girls was 51 % which coincided with the highest percentage on average comprising 47 %, and the distribution of students by other types of performance differs by 1.5–1.3 times depending on gender: 41–26 % were "larks" and 17–23 % were "owls" (boys and girls, respectively).

Table – Results of studying type in students

Sex	Type biorhythm, abs. (%)			The whole, abs. (%)
	«larks»	«pigeons»	«owls»	
boys	32 (41)	33 (42)	13 (17)	78 (100)
girls	56 (26)	109 (51)	49 (23)	214 (100)
The whole	88 (30)	142 (47)	62 (23)	292 (100)

When evaluating the response of the interviewees to the effect of emotional factors it was found that one third of medical students were stress resistant (31 %), but the majority of respondents (67 %) had a moderate sensitivity to psychogenic factors and only 6 students (2 %), had a high level tendency to stress.

Different rhythm of performance, which characterizes the representatives of morning, day and evening types, take place due to certain features of the hormonal and mental spheres of the body, which are embedded in the genetic program and additionally formed during life under the influence of various factors. Therefore, it was interesting to analyze the influence of psychogenic factors on the body of a young person on the manifestation of symptoms of psychosomatic disorders (feelings of chronic fatigue, insomnia, psychoalgia, etc.). Taking into account the questionnaire we saw that on average 67.5 % of the surveyed students had psychosomatic disorders like "weak links" in the system of adaptive reactions of the organism to the current conditions of existence.

83 % of the young people in the observation group with a high tendency to stress reported having a variety of psychosomatic disorders. The highest

proportion of students (196 out of 292 surveyed) with a moderate tendency to stress in 76% of cases felt the impact of stress on the deterioration of well–being, as did 50% of respondents with a low degree of stress.

Some points from the general conclusion:

- Some “doves” had the increased adaptable capability of the organisms compared with the most diverse types [1, 2, 3]. The fact that most boys and girls (42 % and 51 %, respectively) were arrhythmic was very positive, taking into account the particularities of doctors' work (night and day duty, shift work, unplanned performance of various types of professional activity, etc.).
- The obtained results showed that the most adaptable to the stress respondents were “larks” ($p < 0.01$), but it did not coincide with the results of similar questionnaires. Other authors’ results evidenced that stress resistance depended not only from of functional activity of the brain, but also on functional states of the organism, mental activity, working capacity, social states and other [4, 8].
- An important factor for the professional selection of future physicians is the presence of a small proportion of them with the highest level of sensitivity to psychogenic factors which was only 2 % [1, 6].
- The sufficiently high level of psychosomatic disorders in the 3rd year students can be explained by the peculiarities of the study programs, the length of the intense educational process in the university, the quality of living and socio–economic conditions of life [2, 7].

Conclusion

1. The study revealed that 47 % of students belonged to full–time work capacity. The distribution of types of biorhythms in boys and girls had the same rank (relative values): "doves" – "larks" – "owls". According to the nature of biorhythms among students, the number of "doves" and "larks" was almost the same (42 and 41 % respectively), and owls made up 17 % of respondents. Among arrhythmic female students, more than half (51 %) and morning and evening work capacity had almost the same proportion – 26 % and 23 %, respectively.
2. One–third of students (31 %) were stress–resistant, most (67 %) of them had a moderate tendency to stress, and a high sensitivity to stress factors was characteristic of only 2 % of students (6 respondents). Among the boys in the observation group, 38 % were stress–resilient, the least likely to respond to stress were the lark boys. About 80 % of girls of all types of working ability had a moderate tendency to stress, while at the same time the most resistant to stress were also larks. Only 1.4 % of girls who had no relation to individual biorhythm have the highest sensitivity to psycho–traumatic factors.
3. Symptoms of psychosomatic disorders occupied a significant proportion of young people (67.5 %) who participated in the research. Characteristic complaints of well–being were reported for most students with moderate stress and practically all students with a high tendency.

Perspective for further research. The results of applying a chronobiological approach to the assessment of the health status of modern student youth, taking into account gender differences, peculiarities of emotional state, the level of subjective control will further develop methodical guidelines for harmonization of biorhythms and prevention of desynchronosis, in order to preserve psychosomatic health.

References

1. Hildebrandt G, Moser M, Lehofer M. *Chronobiology and chronomedicine.* M: Arnebia; 2006. 144 p.
2. Sergeet IV. The fundamental basis for evaluating the processes of overcoming the psychophysiological and psychological adaptation of the most current students and students. *Dovkillya i zdorovya: materials of the All–Ukrainian scientific–practical conference*. Ternopil; 2011. p. 115–6.
3. Goncharenko MS, Timchenko GM. Korelyatsiyna the structure of indicators of the functional camp of the organism systems in the highest and the last groups. *Pedagogy, psychology and medical and biological problems of physical and sports.* 2007; 9: 36–43.
4. Korolchuk VM. Stressost and adaptive potential of specialness in stresogenous minds *News of the Chernigiv National Pedagogical University.* 2010; 82(I): 126–36.
5. Khoromsky LM, Svistun RV. *Organizational organisms of people*. Ternopil: TDMU Ukrmedkniga; 2005. 220 p.
6. Timchenko GM. Chronobiologichesky pidkhid schodo otsinki I will become healthy’s students. *News of the Kharkiv National University, named after VN Karazin. Seriya: Biology*. 2011; 13(947): 190–5.
7. Zolotnikova GP, Zakharova MV. Methodological approaches to increasing the level of mental adaptation, stress resistance of students in modern conditions: a teaching. Bryansk: Beloberezhye; 2018. 54 p.
8. Stepova AS. Psychological features of stress resistance of adolescents. *Young Scientist*. 2018; 9(61): 314–9.
9. Sikorska LB, Vovk LP, Volotovskaya YaV. Psychological conditions of stress resistance of future specialists of the special education system. *Young Scientist*. 2017; 5(45): 223–6.
10. Mezentsev SA. Chronobiological approach, as a method of objective prediction of human adaptation. *Materials of the International Symposium "Ecological and physiological problems of adaptation." Moscow, 2003*. 2003: 355–6.
11. Roenneberg T, Wirz–Justice A, Merrow M. Life between cloks: Daily Temporal Patterns of Human Chronotypes. *J of Biological rhythms*. 2003; 18(1): 18–29. PMID: 12568247. doi: 10.1177/0748730402239679

УДК 614.253.4:371.83:159.9.07:37:378.124:614.258

ЗАСТОСУВАННЯ ХРОНОБІОЛОГІЧНОГО ПІДХОДУ ЩОДО ОЦІНКИ СТАНУ ЗДОРОВ'Я СТУДЕНТІВ З МЕТОЮ ЙОГО ЗБЕРЕЖЕННЯ

Землякова Т. Д., Головкова Т. А., Антонова О. В.

Резюме. В процесі навчання у вищому медичному закладі молода людина стикається зі складним багатофакторним середовищем, адаптація в якому залежить, у тому числі і від біоритмологічних особливостей. Майбутня професія та умови навчання вимагають від студентів вміння долати стреси та достатнього рівня індивідуальної стресостійкості, яка визначається значною мірою особливостями психоемоційного стану людини, її можливостями взяти на себе відповідальність за ситуацію, що склалася.

У зв'язку з цим, *метою роботи* є визначення типу працездатності та встановлення ступеню схильності до стресу студентів медиків для розробки комплексу профілактичних заходів адаптації студентства до складних умов навчання та підвищення його якості. За допомогою анкетування встановили типи біоритмів (працездатності) у 292 студентів III курсу Дніпропетровської медичної академії (78 юнаків та 214 дівчат), а також ступінь їх схильності до стресу. Результати досліджень біоритмологічних особливостей свідчать, що найбільша частка студентів (47%) – аритміки, ранковий тип складає майже третину респондентів (30%), а вечірній тип працездатності має меншість (23%). Ураховуючи особливості праці лікарів (нічні та добові чергування, змінність роботи, позапланове виконання різних видів професійної діяльності, тощо) встановлений факт того, що більшість юнаків і дівчат аритміки, відмічений як позитивний. 31% опитаних стресостійкі, 67% мають помірну схильність до стресу, підвищена чутливість до стресових чинників характерна для 2% студентів. Прояви психосоматичних розладів мають 67,5% молоді. Аналіз даних дав можливість проаналізувати питому вагу типів біоритмів юнаків та дівчат, охарактеризувати їх гендерні особливості, ступінь емоційного напруження на тлі перенавантаження навчального процесу та розробити комплекс заходів щодо профілактики десинхронозів, підвищення стресостійкості задля збереження здоров'я студентства.

Ключові слова: типи біоритмів, голуби, жайворонки, сови, студенти.

УДК 614.253.4:371.83:159.9.07:37:378.124:614.258

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ХРОНОБИОЛОГИЧЕСКОГО ПОДХОДА ДЛЯ ОЦЕНКИ СОСТОЯНИЯ ЗДОРОВЬЯ СТУДЕНТОВ С ЦЕЛЬЮ ЕГО СОХРАНЕНИЯ

Землякова Т. Д., Головкова Т. А., Антонова Е. В.

Резюме. В процессе обучения высшем учебном заведении молодые люди сталкиваются со сложной многофакторной средой существования, адаптация в которой зависит, в том числе и от биоритмологических особенностей. Будущая профессиональная деятельность медиков и условия обучения требует от студента умения преодолевать стресс, достаточного уровня индивидуальной стрессоустойчивости, которая определяется в большей степени особенностями нервно–психического состояния человека, его возможностью взять на себя ответственность за результат в нестандартной ситуации.

В связи с этим *цель роботы* – определения типа трудоспособности и установление степени подверженности стрессу студентов медиков для разработки комплекса профилактических мероприятий по адаптации студенчества в сложных условиях обучении и повышения его качества. Проанализированы данные биоритмологических особенностей у 78 юношей и 214 девушек. С помощью анкетирования определили типы биоритмов (трудоспособности) у студентов III курса Днепропетровской медицинской академии, а также степень подверженности их стрессу. Результаты исследований свидетельствуют, что большинство студентов (47%) – голуби, жаворонков почти треть (30%), а совы составляют 23% респондентов. Учитывая особенности труда врачей (ночные и суточные дежурства, сменность работы и т.д.), установленный факт того, что большинство юношей и девушек аритмики, отмечен как положительный. 31% опрошенных стрессоустойчивые, 67% имеют умеренную склонность к стрессу, повышенная чувствительность к стрессу характерна для 2% студентов. Анализ данных дал возможность проанализировать удельный вес типов биоритмов юношей и девушек, охарактеризовать их гендерные особенности, степень эмоционального напряжения и разработать комплекс мер по профилактики десинхронозов, повышению сопротивляемости стрессовым факторам и сохранению здоровья студентов.

Ключевые слова: типы биоритмов, голуби, жаворонки, совы, студенты.

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 02.08.2019 р.
Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs05.01.250
УДК 613.955

Калиниченко І. О., Колесник А. С., Щапова А. Ю.

СТАН ЗДОРОВ'Я ДІТЕЙ 6–10 РОКІВ У ДИНАМІЦІ НАВЧАННЯ У ПОЧАТКОВІЙ ШКОЛІ

Сумський державний педагогічний університет імені А. С. Макаренка, Україна
irinakalinichenko2017@gmail.com

Оцінка стану здоров'я дітей та виявлення чинників, що впливають на виникнення його порушень, лежать в основі пошуку і розробки заходів, спрямованих на збереження здоров'я дитячого населення.

Мета дослідження – оцінити стан здоров'я дітей молодшого шкільного віку у динаміці навчання у 1–4–х класах сучасних закладів освіти.

Дослідження базувалося на аналітичному, санітарно–епідеміологічному, статистичному методах. Виконано аналіз викопійованих даних комплексних медичних оглядів 928 учнів (9–10 років) четвертих класів (460 хлопчиків та 468 дівчаток) та результатів медичних оглядів на період їх навчання у першому класі. Методом соматометрії визначено основні антропометричні показники. Виконано статистичну обробку отриманих даних.

Аналіз показників фізичного розвитку школярів показав, що на момент вступу до школи 36,50± ±0,31% дітей мали гармонійний фізичний розвиток і 63,50±0,41% – дисгармонійний, причому питома вага груп дітей з недостатньою і надлишковою масою не відрізнялася (31,70±0,28% і 31,80±0,28% відповідно). У динаміці 4–х років навчання спостерігається збільшення кількості дітей з недостатньою масою тіла до 38,13±0,32%, вказані зміни відбуваються за рахунок збільшення кількості хлопчиків з дисгармонійним фізичним розвитком з недостатньою масою тіла з 30,06±0,55% у першому класі до 44,51±0,72% – у четвертому (p<0,01).

У ході дослідження установлено, що на момент вступу до школи здоровими визнано 73,91% дітей (75,0% хлопчиків і 72,95% дівчаток). При цьому кількість здорових дітей була вищою у групі школярів, які почали навчання з 6 років (76,77%), порівняно із першокласниками 7–ми річного віку (71,77%). Протягом періоду навчання на 7,24% зменшилася кількість здорових дітей. Через чотири роки від початку навчання до 15,07% збільшилася питома вага групи виявлених хвороб ока та придаткового апарату, 6,21% хвороб становили відхилення з боку кістково–м'язової системи, з 1,7% до 3,77% збільшилася кількість хвороб серцево–судинної системи, діагностувалися 3,76% хвороб дихальної системи. Тривалість одного випадку непрацездатності з приводу гострих респіраторних захворювань майже не змінилася (2,97 дня – у 2015 році і 2,81 дня – у 2018 році). Протягом чотирьох років навчання у зв'язку із зменшенням кількості здорових дітей зменшилася на 0,54% кількість учнів основної медичної групи з фізичної культури (за рахунок збільшення на 0,65% питомої ваги підготовчої групи і на 0,1% – звільнених від уроків фізичної культури).

Оцінка сучасного стану і тенденцій здоров'я дітей молодшого шкільного віку свідчить просерйозне неблагополуччя, що може вплинути на погіршення якості життя та суттєве обмеження реалізації соціальних функцій населення у подальші роки. Тому у вирішення проблем, пов'язаних зі здоров'ям дітей вбачаємо за необхідне використання комплексного підходу галузей освіти і охорони здоров'я.

Ключові слова: діти, молодший шкільний вік, фізичний розвиток, стан здоров'я.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дана робота є фрагментом науково–дослідної роботи кафедри медико–біологічних основ фізичної культури Навчально–наукового Інституту фізичної культури Сумського державного педагогічного університету імені А. С. Макаренка «Фізіолого–гігієнічний супровід здоров'язбережувальної діяльності закладів освіти», № державної реєстрації 0113U004662.

Вступ. У системі цінностей та пріоритетів державної політики кожної цивілізованої держави є охорона здоров'я дитячого населення, забезпечення їх захисту та розвитку. Конвенція ООН (1991) про права дитини проголошує, що діти мають право на особливе піклування і допомогу, що є підтвердженням визнання першочерговості інтересів дітей. Оцінка стану здоров'я дітей та виявлення чинників, що впливають на виникнення його порушень, лежать в основі пошуку і розробки заходів, спрямованих на збереження здоров'я дитячого населення [1, 2].

На сьогодні серед безпосередніх завдань шкільної гігієни пріоритету набуває комплексна оцінка впливу на здоров'я учнів факторів внутрішньо шкільного середовища. При цьому правильним

є такий підхід до вирішення даного завдання, щоб впровадження соціально–гігієнічного моніторингу дало можливість виявити загальні для окремих регіонів соціально–екологічні причини нездоров'я населення, а моніторинг в кожному закладі освіти стану здоров'я учнів і внутрішньошкільних факторів розкривав комплекс загальних і окремих причин порушення дитячого здоров'я, які є переважно керованими [3].

Низький рівень якості здоров'я сучасних дітей, з одного боку, і високі вимоги до школярів, пов'язані з модернізацією навчального процесу, збільшенням інформаційних навантажень, статичним навантаження протягом робочого дня та організацією вільного часу із заняттями переважно гіпокінетичного типу, негативно впливають на перебіг адаптації та підвищують ймовірність виникнення відхилень у стані здоров'я. Сучасний процес шкільного навчання повинен бути забезпечений відповідними адаптивними ресурсами організму дитини. Проте сукупність означених чинників, на тлі нових мікросоціальних умов початкової школи, викликає напруження механізмів адаптації, і як наслідок, виникнення функціональних розладів та хронічної патології у дітей.

Дані наукових досліджень свідчать про збереження закономірності формування структури «шкільної патології», що актуалізує значимість шкільної медицини у ході реформування галузі охорони здоров'я України [4]. Зокрема серед учнів 1–4 класів хронічні захворювання зустрічаються у 13,2±0,9% дітей, серед учнів 10–11 класів – у 21,8±1,4% дітей. Порушення постави визначається у 14,4±0,5% учнів, порушення зору – у 14,6±0,5% дітей [5]. Значного розповсюдження набули невротичні порушення та зберігається негативна тенденція до росту психосоматичної патології у дитячій популяції [6].

За даними вітчизняних науковців, в останні роки реєструється підвищення маси тіла у 15,44± ±1,39% – 17,09±1,46% дітей (за стандартами ВООЗ) [7], за даними науковців інших країнах – до 21,3% дітей [1].

Загальновідомо, що у молодшому шкільному віці відбувається удосконалення основних функцій організму, продовжується становлення необхідних психомоторних функцій та рухових навичок. Критеріями адаптації дітей до різноманітних чинників є показники фізичного розвитку (ФР), зміни показників функціональних систем, рівень хронічної та гострої захворюваності [2].

Зважаючи на те, що стан здоров'я дітей у кожній країні є найбільш актуальною проблемою і предметом першочергової важливості для регіонального моніторингу, наукового супроводу впровадження профілактичних заходів, актуальність теми не викликає сумніву. Крім того, динамічне спостереження протягом кількох років навчання за окремим контингентом дітей, в умовах реформування освіти з використанням даних патологічної ураженості за результатами комплексних медичних оглядів має наукову новизну з огляду на те, що офіційні статистичні дані про захворюваність і поширеність хвороб серед дитячого контингенту базуються на широких вікових інтервалах: 0–14, 0– 17, 15–17, а це унеможливлює оцінку вікових особливостей змін стану здоров'я дітей.

Метою дослідження було оцінити стан здоров'я дітей молодшого шкільного віку у динаміці навчання у 1–4–х класах сучасних закладів освіти.

Матеріал та методи дослідження. Дослідження базувалося на аналітичному, санітарно–епідеміологічному, статистичному методах. Виконано аналіз викопійованих даних комплексних медичних оглядів 928 учнів четвертих класів (460 хлопчиків та 468 дівчаток) та результатів медичних оглядів на період їх навчання у першому класі, що були проведені у лікувально–профілактичних закладах міста Суми. Крім того, у закладах освіти з метою моніторингу фізичного розвитку дітей щорічно здійснювалося антропометричне обстеження відповідно до Наказу МОЗ України №802 від 13.09.2013 р. «Про затвердження Критеріїв оцінки фізичного розвитку дітей шкільного віку». Оцінку зросто–вагових показників виконано за статево–віковими шкалами регресії, які враховують основні показники ФР: довжину тіла (ДТ), масу тіла (МТ) та окружність грудної клітки, а також співвідношення між цими показниками у процесі росту і розвитку дитини з одночасною оцінкою рівня ФР (середній, вище або нижче середнього) та його гармонійності (гармонійність, дисгармонійність ФР) кожної конкретної дитини (індивідуальний рівень) та окремих груп дітей (популяційний рівень) [8]. Умови внутрішньошкільного середовища у закладах освіти не відрізнялися і відповідали санітарно–гігієнічним нормам.

Дослідження проводилося з дотриманням принципів добровільності, з гарантією захисту прав і свобод людини, недоторканості його фізичної та психічної цілісності, з дотриманням принципів справедливості і рівності, з попереднім детальним інформуванням дітей і батьків про суть дослідження показників ФР, оцінку захворюваності у дитячих колективах на засадах анонімності згідно з «Гельсінкською декларацією Всесвітньої медичної асоціації» (2005).

Первинна обробка і систематизація матеріалу виконана за допомогою таблиць Microsoft Excel 2010. Статистичну обробку отриманих даних проводили з використанням прикладних програм

Statistica 6.0. Для усіх видів статистичного аналізу відмінності вважалися статистично достовірними за умови досягнутого рівня значущості $p<0,05$.

Результати дослідження та їх обговорення. Аналіз показників ФР школярів показав, що на момент вступу до школи 36,50±0,31% дітей мали гармонійний ФР і 63,50±0,41% – дисгармонійний, причому питома вага груп дітей з недостатньою і надлишковою масою не відрізнялася (31,70±0,28% і 31,80±0,28% відповідно) (**рис. 1**).

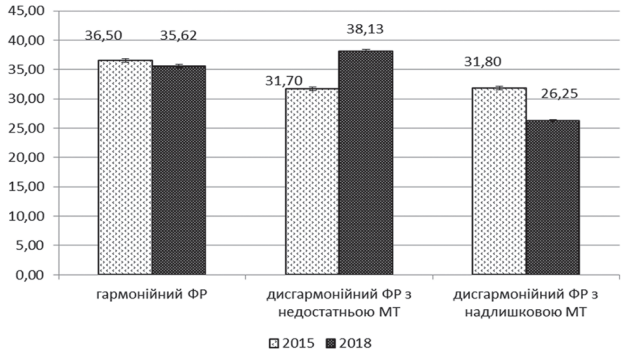


Рис. 1. Розподіл школярів за гармонійністю фізичного розвитку (%)

У динаміці 4–х років навчання спостерігається збільшення кількості дітей з недостатньою масою тіла до 38,13±0,32%, вказані зміни відбуваються за рахунок збільшення кількості хлопчиків з дисгармонійним ФР з недостатньою масою тіла з 30,06± ±0,55% у першому класі до 44,51±0,72% – у четвертому ($p<0,01$), що співпадає з даними попередніх досліджень [6, 7]. У той час як у групі дівчаток спостерігається сприятлива тенденція збільшення питомої ваги групи з гармонійним ФР протягом 4–х років навчання (32,91±0,58% – у 2015 році та 36,27±0,62% – у 2018 році ($p<0,01$)).

Встановлене у ході дослідження збільшення з віком кількості учнів початкової школи з дефіцитом маси свідчить про загальні процеси граціалізації сучасних дітей, що підтверджується також і іншими науковцями [7].

На початку навчання у школі серед дітей 6–ти і 7–ми річного віку не спостерігалося вірогідних відмінностей у групах з гармонійним ФР (36,6±0,92% і 37,13±0,48% відповідно ($p>0,05$)). Серед дітей 6–ти річного віку із дисгармонійним ФР переважали діти із надмірною МТ порівняно із групою дітей із дефіцитом МТ (35,0±0,89% та 29,0±0,77% відповідно ($p<0,01$)). У групі першокласників, які почали навчання з 7 років, навпаки визначалася перевага групи дітей із дефіцитом МТ над групою із надлишковою МТ (32,41±0,43% та 30,13±0,41% відповідно ($p<0,05$)). У той же час серед дітей 6–ти річного віку було більше осіб з дисгармонійним ФР з надлишковою масою тіла (35,0±0,89%) порівняно з дітьми, які почали навчання з 7 років (30,13±0,41%) ($p<0,01$).

У ході дослідження встановлено вікові особливості розподілу дітей за гармонійністю ФР у динаміці 4–х років навчання: по–перше, серед дітей, які почали навчання з 6–ти років, питома вага групи з гармонійним ФР залишалася майже незмінною (36,6±0,93% у 1–му класі і 37,15±0,94% – у 4–му класі ($p>0,05$), група з гармонійним ФР семирічних першокласників (37,13±0,45%) зменшилася до 4–го класу (34,53±0,45%), ($p<0,05$); по–друге, серед дітей, які почали навчання з семи років, у 4 класі майже вдвічі збільшилася кількість дітей з недостатньою МТ(44,95±%), порівняно із групою дисгармонійного ФР з надлишковою МТ (20,3±%), а серед колишніх шестирічних першокласників до 4–го класу збереглася аналогічна тенденція з 1–го класу (перевага осіб з перевищенням МТ (37,15±0,94%) над групою з дефіцитом МТ (25,70±0,71%), ($p<0,01$).

У ході дослідження установлено, що на момент вступу до школи здоровими визнано 73,91% дітей (75,0% хлопчиків і 72,95% дівчаток). При цьому кількість здорових дітей була вищою у групі школярів, які почали навчання з 6 років (76,77%), порівняно із першокласниками 7–ми річного віку (71,77%).

На момент вступу до школи у цілому серед дитячого контингенту переважали хвороби ока та придаткового апарату (8,88%), хвороби дихальної системи (5,49%), хвороби кістково–м'язової системи (4,91%).

Встановлено, що протягом періоду навчання на 7,24% зменшилася кількість здорових дітей. Через 4 роки від початку навчання до 15,07% збільшилися виявлені хвороби ока та придаткового апарату, 6,21% хвороб становили відхилення з боку кістково–м'язової системи, з 1,7% до 3,77% збільшилася кількість хвороб серцево–судинної системи, діагностувалися під час медичних оглядів 3,76% хвороб дихальної системи. За статистичними даними захворюваність серед дітей від 0–14 на хвороби ока та придаткового апарату становить 39,44%, кістково–м'язової системи – 22,50%, хвороб системи кровообігу – 5,89% [9].

Тривалість одного випадку непрацездатності з приводу гострих респіраторних захворювань майже не змінилася (2,97 дня – у 2015 році і 2,81 дня – у 2018 році).

У першому класі до основної групи з фізичної культури (ФК) було включено 93,45% школярів, до підготовчої – 4,26%, спеціальної – 1,87%, звільнено від уроків ФК – 0,42% дітей. У зв'язку із зменшенням кількості здорових дітей зменшилася на

0,54% кількість учнів основної медичної групи з ФК (за рахунок збільшення на 0,65% питомої ваги підготовчої групи і на 0,1% – звільнених від уроків ФК).

Висновки. Аналіз показників, що характеризують стан здоров'я дітей молодшого шкільного віку протягом чотирьох років навчання**,** дозволив виявити наступні негативні зміни: по–перше, зниження кількості здорових дітей на 7,24%; по–друге, у структурі виявленої патології під час комплексних медичних оглядів збільшилася питома вага хвороб ока та придаткового апарату, хвороб кістково–м'язової, серцево–судинної, дихальної систем; третє, у динаміці 4–х років навчання спостерігається збільшення кількості дітей з недостатньою масою тіла до 38,13±0,32%.

Оцінка сучасного стану і тенденцій здоров'я дітей молодшого шкільного віку свідчить про серйозне неблагополуччя, що може вплинути на погіршення якості життя та суттєве обмеження реалізації соціальних функцій населення у подальші роки. Тому у вирішення проблем, пов'язаних зі здоров'ям дітей вбачаємо за необхідне використання комплексного підходу галузей освіти і охорони здоров'я.

Перспективи подальших досліджень. Наукові дослідження будуть спрямовані на розширення міжгалузевої взаємодії щодо розробки здоров'язбережувальних технологій і впровадження їх у закладах освіти

References

1. Yakovleva TV, Baranov AA, Ivanova AA, Al'bitskiy VYu. Organizatsionnye printsipy i tekhnologii profilaktiki XXI veka [Organizational principles and technologies for the prevention of the XXI century]. *Probl sotsial gigieny, zdravookhr i istorii med.* 2014; 6: 3–9. [Russian]
2. Petrushkina NP, Kolomiets OI, Shchelkanova YuV. Dinamika sostoyaniya zdorov'ya mladshikh shkol'nikov, obuchayushchikhsya v shkole innovatsionnogo tipa [The dynamics of the health status of primary schoolchildren studying in an innovative type of schoo]. *Uchenye zapiski*. 2014; 10(116): 112–8. [Russian]
3. Kuindzhi NN, Zorina IG. Opyt primeneniya sotsial'no–gigienicheskogo monitoringa v gigiene detey i podrostkov. [Experience in the application of socio–hygienic monitoring in the hygiene of children and adolescents]. *Gigiena i sanitariya*. 2012; 4: 53–7. [Russian]
4. Ivakhno OP, Kozjarin IP, Chorna VV, Makhnjuk VM. Dynamika stanu zdorov'ja dytjachogho naselennja za ostanni roky reformuvannja medychnoji sfery Ukrajiny. *Zb nauk pracj spivrobit NMAPO imeni PL Shupyka.* 2015; 24(3): 447–54. [Ukrainian]
5. Ghozak SV, Jelizarova OT, Kalynychenko IO. Osoblyvosti funkcionaljnogho stanu orghanizmu shkoljariv zalezhno vid orghanizaciji fizychnogho vykhovannja [Features of the functional state of the body of students depending on the organization of physical education]. *Dovkillja ta zdorov'ja*. 2012; #1(60): 60 – 65. [Ukrainian]
6. Ivanova OI, Basanecj LM, Nikolajenko OI. Kompleksna ocinka fizychnogho rozvytku ta psykhofunkcionaljnogho stanu ditej 6–richnogho viku [Comprehensive assessment of the physical development and psycho-functional status of 6-year-old children]. *Pedaghoghichni nauky: teorija, istorija, innovacijni tekhnologhiji*. 2014; 2(36): 137–44. [Ukrainian]
7. Poljka NS, Platonova AGh. Do pytannja ocinky fizychnogho rozvytku shkoljariv za standartamy VOOZ [The question of the assessment of the physical development of students according to WHO standards]. *Dovkillja ta zdorov'ja*. 2012; 1(60): 48–53. [Ukrainian]
8. *Fizychnyj rozvytok ditej riznykh reghioniv Ukrajiny* [Physical development of children of different regions of Ukraine]. Vypusk 2 (misjki doshkiljnyky) Za red chl–kor AMN Ukrajiny Serdjuka AM. K: KIMO «Derkul»; 2003. p. 216–30. [Ukrainian]
9. *Zaklady okhorony zdorovia ta Derzhavna sluzhba statystyky Ukrainy. Zakhvoriuvanist naselennia Ukrainy u 2017 rotsi. Statystychnyi zbirnyk* [Health Institutions and State Statistics Service of Ukraine. Morbidity of the Ukrainian population in 2017. Statistical collection]. Kyiv: 2018; 109 p. [Ukrainian]

УДК 613.955

СОСТОЯНИЕ ЗДОРОВЬЯ ДЕТЕЙ 6–10 ЛЕТ В ДИНАМИКЕ ОБУЧЕНИЯ В НАЧАЛЬНОЙ ШКОЛЕ

Калиниченко И. А., Колесник А. С., Щапова А. Ю.

Резюме. Оценка состояния здоровья детей и выявление факторов, влияющих на возникновение его нарушений, лежат в основе поиска и разработки мероприятий, направленных на сохранение здоровья детского населения.

Цель исследования – оценить состояние здоровья детей младшего школьного возраста в динамике обучения в 1–4–х классах современных учебных заведений.

Исследование базировалось на аналитическом, санитарно–эпидемиологическом, статистическом методах. Выполнен анализ данных комплексных медицинских осмотров 928 учеников (9–10 лет) четвертых классов (460 мальчиков и 468 девочек) и результатов медицинских осмотров на период их обучения

в первом классе. Методом соматометрии определены основные антропометрические показатели. Выполнено статистическую обработку полученных данных.

Анализ показателей физического развития школьников показал, что на момент поступления в школу 36,50±0,31% детей имели гармоничное физическое развитие и 63,50±0,41% – дисгармоничное, причем удельный вес групп детей с недостаточной и избыточной массой не отличался (31,70 ±0,28% и 31,80±0,28% соответственно). В динамике 4–х лет обучения наблюдалось увеличение количества детей с недостаточной массой тела до 38,13±0,32%, указанные изменения происходят за счет увеличения количества мальчиков с дисгармоничным физическим развитием с недостаточной массой тела с 30,06±0,55% в первом классе до 44,51±0,72% – в четвертом ($p<0,01$).

В ходе исследования установлено, что на момент поступления в школу здоровыми признано 73,91% детей (75,0% мальчиков и 72,95% девочек). При этом количество здоровых детей было выше в группе школьников, начавших обучение с 6 лет (76,77%) по сравнению с первоклассниками 7–ми летнего возраста (71,77%). В течение периода обучения на 7,24% уменьшилось количество здоровых детей. Через четыре года после начала обучения до 15,07% увеличился удельный вес группы выявленных болезней глаза и придаточного аппарата, 6,21% болезней составляли отклонения со стороны костно–мышечной системы, с 1,7% до 3,77% увеличилось количество болезней сердечно–сосудистой системы, диагностировано 3,76% болезней дыхательной системы. Продолжительность одного случая нетрудоспособности по поводу острых респираторных заболеваний почти не изменилась (2,97 дня – в 2015 году и 2,81 дня – в 2018 году). В течение четырех лет обучения в связи с уменьшением количества здоровых детей уменьшилось на 0,54% количество учащихся основной медицинской группы по физической культуре (за счет увеличения на 0,65% удельного веса подготовительной группы и на 0,1% – освобожденных от уроков физической культуры).

Выводы. Оценка современного состояния и тенденций здоровья детей младшего школьного возраста свидетельствует о серьезном неблагополучии, что может повлиять на ухудшение качества жизни и существенное ограничение реализации социальных функций населения в последующие годы. Поэтому в решение проблем, связанных со здоровьем детей видим необходимым использование комплексного подхода отраслей образования и здравоохранения.

Ключевые слова: дети, младший школьный возраст, физическое развитие, состояние здоровья.

UDC 613.955

Health Status of 6–10 Year Old Children in the Dynamics of Study at Primary School

Kalynychenko I. O., Kolesnyk A. S., Shchapova A. Y.

Abstract. Assessing health status of children and identifying the factors that affect its disorders are the basis of search and development of measures aimed at preserving health of children.

The purpose of research was to evaluate the health status of children of primary school age in the dynamics of study in 1–4 grades of modern education institutions.

Material and methods. The study was based on analytical, sanitary–epidemiological, statistical methods. The analysis of the copied data of the complex medical examinations of 928 pupils (9–10 years) of the fourth grades (460 boys and 468 girls) and the results of medical examinations for the period of their study in the first grade was conducted. The basic anthropometric parameters were determined by the method of somatometry. The received data were statistically processed.

Results and discussion. The analysis of physical development indicators of schoolchildren showed that at the time of entering school 36.50±0.31% of children had harmonious physical development and 63.50±0.41% had disharmonious development. Furthermore, the proportion of groups of children with insufficient and excess weight did not differ (31.70±0.28% and 31.80±0.28%, respectively). In the dynamics of 4 years of study there was an increase in the number of children with underweight to 38.13±0.32%. These changes occurred due to the increase in the number of boys with disharmonious physical development with underweight from 30.06±0.55% in the first grade up to 44.51±0.72% – in the fourth ($p<0.01$).

We also found out that 73.91% of children (75.0% of boys and 72.95% of girls) were diagnosed as healthy at the time of entering school. At the same time, the number of healthy children was higher in the group of schoolchildren who started their studies at the age of 6 (76.77%) compared to the first–graders of the 7 year age group (71.77%). Thus, the number of healthy children decreased by 7.24% during the study period. Four years from the beginning of the study up to 15.07% increased the share of the group of detected eye diseases and auxiliary apparatus; 6.21% of the diseases were deviations from the musculoskeletal system; the number of

diseases of the cardiovascular system increased from 1.7% to 3.77%; 3.76% of diseases of the respiratory system were also diagnosed. The duration of one case of incapacity for acute respiratory diseases remained almost unchanged (2.97 days in 2015 and 2.81 days in 2018). Over the four years of study, the number of students in the main medical group in physical education decreased by 0.54% due to the decrease in the number of healthy children (due to an increase of 0.65% in the proportion of the preparatory group and 0.1% – exempt from the lessons of physical culture).

Conclusion. Assessment of the current status and trends of junior school children's health indicates a serious trouble, which can affect deterioration of quality of life and significant limitation on realization of social functions of the population in the coming years. Therefore, in addressing children's health issues, we see the need for a holistic approach to education and healthcare.

Keywords: children, primary school age, physical development, health status.

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 05.08.2019 р.
Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs05.01.256
УДК 519.7+519.95+681.5

Кобзарь Т. А., Гонтарь Т. М., Крячок Т. В., Семихова Е. С., Веткина З. В.

САМООЦЕНКА ЗДОРОВЬЯ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ МЕТОДА ОБОБЩЁННЫХ ОЦЕНОК

Международный научно–учебный центр инфрмационных технологий и систем НАН и МОН Украины, Киев, Украина

kobzarta@ukr.net

Выполняемая работа посвящена исследованию состояния здоровья группы сотрудников научного учреждения, трудовая деятельность которых ассоциируется с интеллектуальными и психо–эмоциональными перегрузками, а также формированию навыков самооценивания ресурсов здоровья с помощью метода обобщённых оценок совместно с консультантом по здоровью. Для разработки алгоритма диагностики здоровья по критериям оценок его составляющих использовали данные, полученные с помощью комплекса мероприятий, разделённых на ряд составляющих: сбор паспортных и антропометрических данных; проведение одонтометрических и одонтоскопических исследований; сбор данных личного и семейного анамнеза; психологическое тестирование с использованием опросников; сбор лабораторных и инструментальных данных.

Методику оценивания уровня здоровья осуществляют согласно следующему алгоритму: 1. «Инвентаризация» здоровья – оценка здоровья по анамнестическим и объективным данным, включающим результаты ежегодных медосмотров и регулярного мониторинга состояния (ЭКГ, Фазаграфия, измерение АД и ЧСС, определение содержания глюкозы в крови и др.). 2. Формирование экспертного заключения врача об уровне здоровья. 3. Определение класса функционального состояния и соответствующей ему группы здоровья.

Система оценивания состоит из комплекса оценок, рассчитываемых на основе полученных натурных показателей отдельных физиологических систем организма, что позволяет судить об интегральном здоровье. Представляется перспективным обучение заинтересованных лиц использовать технологию обобщённых оценок для создания актуальных индивидуальных профилей здоровья.

Ключевые слова: самоконтроль здоровья, интегральное здоровье, функциональный класс здоровья, обобщённая оценка здоровья.

Связь работы с научными программами, планами, темами. Работа представляет собой фрагмент НИР **«**Розробка інформаційної технології для оцінки стану та психологічної реабілітації людини з посттравматичним синдромом», № государственной регистрации 0119U002502, отдел «Применение математических и технических средств в биологии и медицине», зав. д.м.н., проф. Белов В. М.

Введение. В основе творческого проекта «Развитие индивидуального здоровья» [1], который реализуется на протяжении ряда лет тематической группой «Новые информационные технологии в здравоохранении и валеологии» (НИТЗОВАЛ), лежит предложенная нами концепция проектирования индивидуального здоровья, нацеленная на формирование устойчивой мотивации индивида к развитию собственного здоровья и умению оценивать его ресурсы. Эта концепция предполагает активное сотрудничество индивида и консультанта по здоровью для выработки эффективной стратегии укрепления и улучшения качества индивидуального здоровья при разработке комплекса управляющих воздействий. Итогом этого взаимодействия является проект методических правил для развития здоровья с его поэтапной реализацией. В этой связи разработана методология

самоуправления человека своим здоровьем, базирующаяся на валеоцентрической философии, согласно которой осознание индивидом своего здоровья как уникальной ценности, знание и понимание индивидуальных особенностей своего организма, а также механизмов нарушения функционирования его систем и необходимости своевременного устранения этих нарушений, является необходимым условием [2, 3]. Именно осознанное стремление человека к самосовершенствованию выступает базисом для его самореализации в направлении гармонизации духовных, этических, психосоциальных, психофизиологических измерений, которые и способствуют расширению зоны резерва здоровья человека [1, 4].

Считаем, что такой подход с привлечением консультанта и клиента к активному сотрудничеству представляет собой эффективный рычаг развития самосознания индивида в вопросе его ответственности за собственное здоровье.

В процессе трудовой деятельности работники умственного труда испытывают определённые интеллектуальные и психо–эмоциональные перегрузки, которые в сочетании с гиподинамией и напряжением органов зрения, связанными с работой за ПК, приводят в итоге к напряжению, а подчас срыву механизмов адаптации и ухудшению здоровья [5, 6, 7]. Это задаёт психосоматическую направленность приобретаемых недугов. С другой стороны, переполненная социальными конфликтами и потрясениями современная эпоха, ставит под удар не только безопасность для благополучия, но и для жизни человека, внося тем самым известную долю негатива в психо–эмоциональный континиум общества и придавая современным заболеваниям психо–социальную направленность. В любом случае, психическая сфера выступает интегрирующим форпостом, задающим тон всем аспектам жизнедеятельности человека. В последние годы активно обсуждается существование так называемого, Д–типа личности (Johan Denollet), представители которого отличаются способностью испытывать повышенные негативные эмоции и тормозить их проявления в социальных взаимодействиях. Эти лица, как правило, на любые обстоятельства реагируют дистрессорним образом. В исследованиях Susane S.Pedersen, Johan Denollet было показано, что такая структура личности Д–типа достаточно стабильна, что представляет особый интерес при ишемической болезни сердца (ИБС) и других хронических сердечных заболеваниях [8, 9]. Несомненно, что такие социально значимые заболевания, как гипертоническая болезнь (ГБ), ишемическая болезнь сердца (ИБС), сахарный диабет (СД), вегето–сосудистая дистония (ВСД) и др. в подавляющем большинстве случаев в своей основе имеют психо–эмоциональную природу.

В этом случае, очень важным и своевременным является самоконтроль индивидом своего функционального состояния (ФС), что в настоящее время стало возможным благодаря большому спектру персонализированных диагностических устройств, появившихся на рынке медицинской техники за последние десятилетия. Не менее информативна и самооценка здоровья с помощью тестовых опросников, представленных достаточно широко в i–net пространстве в виде компьютерных программ и оценок состояния.

Для повышения диагностической ценности отдельных параметров, в частности, в условиях нечетко выраженных их изменений, целесообразно применение метода обобщенных оценок и комплексных интегральных показателей, которые индивид может рассчитать вместе с консультантом [10].

К примеру, такой интегральной оценкой является биологический возраст (БВ) [11], который определяется совокупностью клинико–физиологических показателей, отражающих метаболические, структурные, функциональные, регуляторные и приспособительные особенности организма, являющиеся наиболее информативными маркерами старения. Лица, чей БВ превышает популяционный эталон, являются группой риска возникновения заболеваний и потери трудоспособности. По мнению автора метода Войтенко В. П. [11], БВ может быть полезен при диспансеризации лиц старше 40 лет, когда в формировании патологических состояний начинают участвовать возрастные процессы.

В предлагаемой работе использованы упомянутые диагностические приёмы и средства.

Цель работы – оценка уровня и резервов здоровья у работников научного учреждения, особенностями трудовой деятельности которых являются интеллектуальные и психо–эмоциональные перегрузки. Разработка подходов к возможности самооценивания резервов здоровья.

Основные этапы исследования:

- комплексное исследование функционального состояния сердечно–сосудистой системы (ССС) у работников умственного труда;
- оценка адаптационных резервов организма человека по данным вариабельности сердечного ритма (ВСР), полученным с помощью аппаратно–программного комплекса «Фазаграф»; артериального давления (АД), содержания глюкозы в крови, данным анкетирования испытуемых на предмет принадлежности к дистресорному Д–типу личности, батареи тестов для определения индивидуального биологического возраста;

- комплексный анализ склонности к нарушениям углеводного обмена и состояния системы гемодинамики у лиц с Д–типом личности;
- выявление взаимосвязи между склонностью к нарушениям функционирования системы углеводного обмена и гемодинамики у стрессориентованих лиц Д–типа, в частности, работников научного учреждения с угрозой сердечно–сосудистых событий, связанных со стрессом, для дальнейшего контроля и коррекции их состояния;
- разработка комплексной методики диагностики здоровья по критериям оценок его компонентов, которую можно использовать для дальнейшего оперативного контроля и самоконтроля индивидуального здоровья, в том числе при занятиях физической культурой;
- обучение заинтересованных лиц созданию индивидуальных профилей обобщённых оценок здоровья, опираясь на доступные персонифицированные диагностические устройства, компьютерные программы и методы оценки состояния.

Объект и методы исследования. Исследование проводилось на контингенте работников умственного труда, всего 28 человек обоего пола в возрасте от 40 до 80 лет, имеющих пограничный и повышенный уровень глюкозы в крови (от 6,0 ммоль / л), выявленный впервые при медосмотре. Кроме того, все участники были отнесены к группе риска гипертонической болезни (ГБ) по фактору наличия артериальной гипертензии (АГ) и повышенной психо–эмоциональной и интеллектуальной нагрузки, связанной с их профессиональной деятельностью [13]. Также учитывали такие факторы риска как курение, пренебрежение режимом питания и отдыха, недостаточные физические нагрузки, наличие близких родственников, страдающих ИБС, ГБ, СД, ВСД.

По разработанному протоколу исследований был сформирован комплекс мероприятий, разделенных на ряд составляющих:

- *сбор паспортных и антропометрических данных:* на каждого испытуемого заполнялась анкета, содержащая паспортные и антропометрические данные, по которым впоследствии рассчитывали индекс Кетле и Пинье для определения типа конституции;
- выполнение *одонтометрических и одонтоскопических исследований* для уточнения типа конституции [14] ;
- опрос и регистрация *семейного анамнеза и* личных *анамнестических данных* с указанием пищевых предпочтений, вредных привычек, количества и качества сна, перенесенных в детстве и взрослом возрасте болезней;
- *использование психологических методов* для тестирования ФС с помощью опросников «СОЗ» – субъективная оценка здоровья, а также тестирование на принадлежность к дистрессорному Д–типу личности с помощью опросника DS 14 [8], содержащего 2 шкалы: на отрицательную возбудимость (тенденцию испытывать негативные эмоции) и социальное ингибирования (подавление эмоций и поведенческих реакций при социальных взаимодействиях). Тип Д устанавливался при наличии 10 баллов и более по каждой из шкал;
- *сбор лабораторных данных*: определение содержание глюкозы в капиллярной крови натощак и после 12–часового ночного голодания с помощью глюкометра марки «Акучек»;
- *сбор инструментальных данных:* определение артериального давления (АД) по методу Короткова; оценка состояния ССС методом электрокардиографии с помощью 12–канального электрокардиографа «Юкард–200»;
- *исследование вариабельности сердечного ритма* (ВСР) с помощью аппаратно–программного комплекса «Фазаграф» [15] для анализа временных (частота сердечных сокращений – ЧСС; стандартное отклонение всех NN–интервалов – SDNN) и спектральных (высокочастотный компонент (HFn,%); низкочастотный (LFn,%), очень низкочастотный (VLF,%)) характеристик сердечного ритма, оценки баланса симпатической и парасимпатической систем (соотношение спектральных мощностей – низкочастотной к высокочастотной компоненты (LF / HF), общую мощность спектра, а также индекса напряжения (ИН) Баевского, который отражает вегетативную реактивность в центральном контуре регуляции и показывает степень вовлеченности организма в стресс;
- количественную оценку здоровья с использованием обобщенных методов, включающую определение:

• Фактического биологического возраста (ФБВ) по методу Войтенко В.П. [11]:

• Мужчины:

$$ФБВ = 26,985 + 0,215 • АДС – 0,149 • • ЗДВ + 0,723 • СОЗ – 0,151 • СБ$$

Женщины:

$$ФБВ = –1,463 + 0,415 • АДП + 0,248 • • МТ + 0,694 • СОЗ – 0,14 • СБ,$$

где АДС – артериальное давление систолическое; АДП – артериальное давление пульсовое; ЗДВ – задержка дыхания на вдохе (проба Штанге); СБ – статическая балансировка; МТ – масса тела; СОЗ – субъективная оценка функционального состояния.

• *Степени старения* – «*темпа старения*» *(ТС)* организма по отклонению ФБВ от *должного биологического возраста* (ДБВ). ДБВ вычисляли по формулам:

Мужчины: ДБВ = 0,629 * КВ + 18,56;

Женщины: ДБВ = 0,581 * КВ + 17,24,

где КВ – календарный возраст (общее количество лет).

Если ФБВ – ДБВ> 0, то у испытуемого имеет место ускоренный темп старения организма. Если ФБВ – ДБВ <0, то это говорит о замедленном темпе старения организма.

Для оценки отклонения ФБВ от популяционного стандарта использован подход В.А. Решетникова, который предложил 5 функциональных классов для оценки отклонения БВ от популяционного стандарта [16].

– *физикальное обследование и экспертную оценку уровня здоровья* испытуемых по результатам выполненных исследований, которые проводились врачом кардиологом по 5–ти балльной системе, что соответствует 5 функциональным классам.

В дальнейшем, все результаты сводились в обобщенную оценку, использование которой даёт возможность осуществлять оперативный самоконтроль индивидуального здоровья.

Результаты исследования и их обсуждение. В результате проведения анализов подтвердилась гипергликемия у 62% обследуемых, среди которых в 74% случаев имел место Д–тип личности с превышением АД (более 130/80мм рт. ст.) в 23,4% случаев и склонностью к симпатикотонии в 68% случаев, что является фактором риска ГБ и ИБС ("Маркер" ИБС по Н. А. Белоконь) [17]. Кроме того, у лиц с Д–типом наравне с гипергликемией и склонностью к АГ отмечался ускоренный темп старения. Таким образом, подтвердилась гипотеза о взаимосвязи склонности к нарушению углеводного обмена и системы гемодинамики [9], в частности, у стрессориентованих лиц Д–типа. Отметим, что определение темпа старения сделало дополнительный вклад в диагностическую значимость выбранного подхода, который можно использовать для целевого скрининга.

Именно на такую возможность мы опирались при разработке методики диагностики здоровья по критериям оценок его составляющих с целью контроля и самоконтроля здоровья у работников научного учреждения, желающих заниматься физической культурой [18].

Разработанная методика оценки уровня здоровья включает:

1. «Инвентаризацию» здоровья – оценку здоровья по анамнестическим и объективным данным, полученным при ежегодных медосмотрах и регулярных мониторингах состояния (ЭКГ, Фазаграфия, измерение АД и ЧСС, определение содержания глюкозы в крови и др.)
2. Формирование экспертного заключения врача об уровне здоровья.
3. Определение класса ФС и соответствующей ему группы здоровья.

Система оценивания формируется из комплекса оценок, которые рассчитываются на основе полученных натурных показателей, характеризующих функционирование отдельных физиологических систем организма, что позволяет судить об интегральном здоровье.

Для унификации разнокачественной информации каждая оценка была пронормирована по шкале от 0 до 5. Уровень здоровья оценивался в баллах от 1 до 5, согласно которым выделено пять функциональных классов здоровья: I – здоров, оптимальное состояние здоровья (отлично, 5 баллов); II – здоров, слабо оптимальное состояние здоровья, наличие функционального напряжения (хорошо, 4 балла); III – удовлетворительное состояние, возможна предпатология (удовлетворительно, 3 балла); IV – слабо удовлетворительное состояние, наличие хронического заболевания, стадия ремиссии (плохо, 2 балла); V – неудовлетворительное состояние здоровья, возможно обострение хронического заболевания (очень плохо, 1 балл). Эти оценки имеют как автономное значение, так и вносят свой вклад в обобщенную оценку здоровья (ООЗ), которая рассчитывается как среднее арифметическое значение от суммы всех составляющих, которые вычислялись на основании результатов обследования. В состав ООЗ, которая имеет вид:

$$\text{ООЗ} = (\text{ВИ} + \text{ИР} + \text{ИК} + \text{БТ} + \text{ТС} + \text{АП} + \text{УФС} + \text{ФГ} + \text{ЭОВ}) / 9,$$

входят следующие оценки и индексы: Вега–индекс Кердо (ВИ); Индекс Робинсона (ИР); Индекс Кетле (ИК); Бельгийский тест (БТ); Темп старения (ТС); Адаптационный потенциал Баевского (АП) [19]; Уровень физического состояния по методике А. А. Пироговой (УФС); Уровень ФС ССС по методу Фазаграфии (ФГ); Экспертная оценка врача (ЭОВ).

При решении задачи диагностики здоровья для повышения эффективности оценивания использовались средства информационных технологий, а именно в среде MICROSOFT EXCEL 2010 нами созданы таблицы, которые мы использовали в качестве индивидуальных карт динамического наблюдения, что помогало проводить расчеты, осуществлять анализ, работать с базами данных. Пример обследования 20 участников оздоровительных групп обоего пола показал, что такая форма регистрации данных удобна для контроля, самоконтроля и мониторинга динамики здоровья в процессе тренировочного процесса, а также оценки эффективности других управляющих воздействий.

Следует заметить, что в ООЗ может быть включено любое количество переменных в зависимости от актуальности задачи.

Выводы. Результатом проделанной работы является предложенный подход к технологии интегрального оценивания физического и функционального состояния здоровья индивида, который может быть использован при скрининге здоровья для своевременной идентификацией угрозы сердечно–сосудистых событий у лиц, трудовая деятельность которых связана с повышенной интеллектуальной и психо–эмоциональной нагрузкой.

Перспективы дальнейших исследований. Описанный подход имеет научно–практическое значение. Поскольку современный рынок достаточно хорошо насыщен диагностической техникой индивидуального назначения, то при относительно незначительных финансовых вложениях и соответствующих элементарных навыках индивид может лично выполнять предварительные диагностические процедуры для самомониторинга здоровья, рассчитывать количественные оценки его состояния, а также эффективно сотрудничать с консультантом в направлении оптимизации резервов своего здоровья. Представляется перспективным обучение заинтересованных лиц навыкам использования современного инструментария для вычисления обобщённых индексов при диагностике персонального здоровья, а также при создании индивидуальных профилей оценок состояния здоровья в зависимости от актуальной ситуации.

References

1. Kobzar TA. Proektyrovanye zdorovya. Kontseptualnyy podkhod [Проектирование здоровья. Концептуальный подход]. *Materyaly V konf s mezhd uchast "Informatsiyni tekhnologiyi v okhoroni zdorov'ya ta praktychniy medytsyni".* K; 2005. p. 38–9. [Russian]
2. Kobzar TA, Saychuk YY. Upravlenye zdorovem: sanologycheskyy aspekt [Health Management: A Sanitary Aspect]. *Strukturno–funktsyonalnye yssledovanyya v medytsynskykh y byologycheskykh systemakh*. K: ИК; 1995. p. 62–7. [Russian]
3. Kobzar TA, Pustovoyt OG. Ynformatsyonnaya tekhnologyya samoupravlenyya pry konstruyrovanyy zdorovya yndyvyda [Self–government information technology in constructing an individual's health]. *Avtomatyka–2005: mater 12 mizhn konf z avtom upr. Kharkiv, 30 travnya–3 chervnya 2005 r*. 2005. p. 196–97. [Russian]
4. Maslou A. Dalnye predely chelovecheskoy psykhyky [The far reaches of the human psyche]. SPb: Yzd–ya gruppa «Evrazyya»; 1997. 430 p. [Russian]
5. Kobzar TA, Gontar TM, Kondratyuk TV, Vetkyna ZV, Semykhova ES. Yssledovanye podkhodov k ranney dyagnostyke predraspolozhennosty k gypertonycheskoy bolezny [Study of approaches to the early diagnosis of hypertension predisposition]. *Biologichna ta medychna informatyka ta kibernetyka dlya systemy okhorony zdorov'ya: mater shchorichnoyi shkoly – seminaru. Kyyiv – FMSh Zhukyn, 23–28 chervnya 2014 r*. 2014. p. 51–4. [Russian]
6. Evtushenko AS, Kozak LM, Kochyna ML, Yavorskyy AV. Rezultaty otsenky funktsyonalnogo sostoyanyya cheloveka pry zrytelnom trude [The results of the assessment of the functional state of a person in visual work]. *Svit medytsyny ta biologiyi.* 2015; 2: 39–44. [Russian]
7. Evtushenko AS, Kozak LM, Kochyna ML. Otsenka struktury svyazey mezhdu funktsyonalnymy pokazatelyamy operatorov pry zrytelnom trude s yspolzovanyem faktornykh modeley [Assessment of the structure of relationships between functional indicators of operators in visual work using factor models]. *Kybernetyka y vychyslytelnaya tekhnyka.* 2016; 185: 60–76. [Russian] doi: 10.15407/kvt185.03.060
8. Denollet J. DS 14: standard assessment of negative affectivity, social inhibition, and Type D personality. *Psychosomatic Medicine*. 2005; 67(1): 89–97. PMID: 15673629. DOI: 10.1097/01.psy.0000149256.81953.49
9. Pedersen SS, Denollet J. Type D personality, cardiac events, and impaired quality of life: a reviev. *Eur J of Cardiovasc Prev and Rehabil*. 2003; 10(4): 241–8. PMID: 14555878. DOI: 10.1097/01.hjr.0000085246.65733.06
10. Belov VM, Kotova AB. *Zdorove cheloveka: vyzovy, metody, podkhody* [Human health: challenges, methods, approaches]. Kyev: Naukova dumka; 2017. 132 p. [Russian]
11. Voytenko VP, Tokar AV, Polyukhov AM. Metodyka opredelenyya byologycheskogo vozrasta cheloveka [Methodology for determining the biological age of a person]. *Gerontologyya y geryatryya.* K. Yn–t gerontologyy. 1984: 133–7. [Russian]
12. 12. Mytchenko EY. Novyy vzglyad na patologyyu, proyzrastayushchuyu na obshchey pochve: dyabet y serdechno–sosudystye zabolevanyya [A new look at pathology that grows on a common basis: diabetes and cardiovascular disease]. *Ukr med chasopys*. 2007; 2(58): 1–10. [Russian]
13. Kazantsev DP. Kompleksnaya profylaktyka gypertonycheskoy bolezny u rabotnykov umstvennogo truda [Comprehensive prevention of hypertension in mental workers]. Abstr. PhDr. (Med.). 2004. Available from: http://medical–diss.com/medicina/ [Russian]
14. Yusupov RD. Etnycheskye osobenosty somatometrycheskykh, kefalometrycheskykh y odontometrycheskykh pokazateley naselenyya vostochnoy Sybyry [Ethnic features of somatometric, cephalometric and odontometric indicators of the population of eastern Siberia]. Abstr. Dr. Sci. (Med.). Krasnoyarsk; 2013. Available from: http://www.dissercat.com/content/etnicheskie–osobennosti–somatometricheskikh–kefalometricheskikh–i–odontometricheskikh–pokaza#ixzz4Trr6JouE [Russian]

15. Faynzylberg LS. Novaya ynformatsyonnaya tekhnologyya obrabotky EKG dlya vyyavlenyya yshemycheskoy bolezny serdtsa pry massovykh obsledovanyyakh naselenyya [New information technology for ECG processing for the detection of coronary heart disease during mass examinations of the population]. *Upravlyayushchye systemy y mashyny.* 2005; 3: 63–71. [Russian]
16. Reshetnykov VA, Grytsengyr VV, Shyrokov BP. *Yspolzovanye pokazateley byologycheskogo vozrasta dlya optymyzatsyy lechebno–profylaktycheskykh meropryyatyy v voyskakh* [The use of indicators of biological age to optimize treatment and preventive measures in the troops]. Ucheb-metod pos. Saratov; 2000. 24 p. [Russian]
17. Kobzar TA, Kondratyuk TV, Gontar TM, Semykhova OS, Vyetkina ZV. Doslidzhennya skhylnosti do arterialnoyi gipertenziyi u molodykh osib intelektualnoyi sfery diyalnosti [Up to the arterial hypertension among young people of the intellectual sphere]. *Visnyk problem biologiyi i medytsyny*. 2016; 4(2): 286–92. [Ukrainian]
18. Kobzar TA, Vetkyna ZV, Kravchenko VV. Metodyka otsenyvanyya urovnya zdorovya u sotrudnykov nauchnogo uchrezhdenyya pry zanyatyyakh fyzycheskoy kulturoy [Methodology for assessing the level of health among employees of a scientific institution during physical education classes]. *IT infrastruktury dlya systemy okhorony zdorov'ya: materialy shchorichnoyi shkoly–seminaru*. Kyyiv: FMSh Zhukyn; 22–27 chervnya 2015 r. Kyyiv: MNNTsIiS NAN ta MON Ukrayiny; 2015. p. 35–6. [Russian]
19. Baevskyy RM. Otsenka adaptatsyonnykh vozmozhnostey organyzma y problema vosstanovytelnoy medytsyny [Assessment of the adaptive capabilities of the body and the problem of regenerative medicine]. *Vestnyk vosstanovytelnoy medytsyny.* 2004; 2: 18–22. [Russian]

УДК 519.7+519.95+681.5

САМООЦІНЮВАННЯ ЗДОРОВ'Я З ВИКОРИСТАННЯМ МЕТОДУ УЗАГАЛЬНЕНИХ ОЦІНОК

Кобзарь Т. А., Гонтарь Т. М., Крячок Т. В., Семіхова Е. С., Вєткіна З. В.

Резюме. Виконувана робота присвячена дослідженню стану здоров'я групи працівників наукової установи, трудова діяльність яких асоціюється з інтелектуальними та психо–емоційними перевантаженнями, а також формуванню навичок самооцінювання ресурсів здоров'я за допомогою методу узагальнених оцінок у тісній взаємодії з консультантом по здоров'ю. Для розроблення алгоритму діагностики здоров'я за критеріями оцінок його складників використовували дані, отримані за допомогою комплексу заходів, розділених на ряд складових: одержання паспортних та антропометричних даних; проведення одонтометричних і одонтоскопічних досліджень; збирання даних особистого і сімейного анамнезу; психологічне тестування з використанням опитувальників, одержання лабораторних та інструментальних даних. Методику оцінювання рівня здоров'я здійснюють за алгоритмом, який включає: 1. «Інвентаризацію» здоров'я – оцінювання здоров'я за анамнестичними та об'єктивними даними, отриманими під час щорічних медоглядів і регулярного моніторингу стану (ЕКГ, ВСР, АТ, ЧСС, визначення рівня глюкози у крові тощо). 2. Формування експертного висновку лікаря про рівень здоров'я. 3. Визначення класу функціонального стану і відповідної йому групи здоров'я.

Система оцінювання складається з комплексу оцінок, які розраховуються на основі отриманих натурних показників окремих фізіологічних систем організму, що дає змогу визначати рівень інтегрального здоров'я. Навчання зацікавлених осіб користуванню технологією узагальнених оцінок є перспективним для створення актуальних індивідуальних профілів здоров'я.

Ключові слова: самоконтроль здоров'я, інтегральне оцінювання здоров'я, функціональний клас здоров'я, узагальнена оцінка здоров'я.

UDC 519.7+519.95+681.5

Health Self–Evaluation Using The Generalized Evaluation Method

Kobzar' T. A., Gontar' T. M., Kryachok T. V., Semikhova E. S., Vetkina Z. V.

Abstract. *Introduction.* The concept of "designing individual health" is being implemented, aimed at creation of sustainable motivation of an individual to develop his/her own health and ability to evaluate his/her resources, as well as elaboration of effective strategy to strengthen health.

The purpose of the work was to asses the level and health resources of employees of a scientific institution whose labor activity is associated with intellectual and psycho–emotional overloads. We overviewed approaches towards the possibility of self–assessment of one's health reserves using the method of generalized assessments together with a health consultant.

Material and methods. We studied a group of 28 people of both sexes, aged from 40 to 80 years, with glycemia of 6.0 mmol/L and over. All participants were assigned to the risk group for hypertension presenting a combination of 3 or more risk factors. We registered passport and anthropometric data; personal and family history data; conducted odontometric and odontoscopic studies; used psychological testing methods for subjective assessment of health, as well as for belonging to distressor D–type personality (questionnaire DS 14); fasting blood sugar was measured; we examined blood pressure, heart rate, heart rate variability, electrocardiography; determined the biological age and the rate of aging. Physical examination and expert assessment of the subjects' health according to the results of examination were carried out by a cardiologist in compliance with a 5–grade system, which corresponds 5 functional classes.

Results and discussion. Hyperglycemia was confirmed in 62 % of the subjects, in 74 % of cases there was a D–type personality with an excess of blood pressure (over 130/80 mm Hg) in 23.4 % of cases and a tendency to sympathicotonia in 68 % of cases, which presents a risk factor of hypertension and coronary heart disease. We noted an accelerated rate of aging in 24 % of individuals with D–type, equally with hyperglycemia and a tendency to hypertension. The hypothesis was confirmed concerning interconnection of a tendency to the disorder of the systems of carbohydrate metabolism and hemodynamics. In particular, it was in stress–oriented individuals of the D–type, and the determination of the aging rate was added to the diagnostic significance of the chosen approach, which can be used for targeted screening.

The health assessment algorithm included: 1. "Inventory" of health. 2. Formation of the doctor’s expert conclusion on the level of health. 3. Determination of the class of functional state and the corresponding health group.

The assessment system was a generalized health assessment, which consisted of a set of assessments that were calculated on the basis of field indicators; summarized the functioning of individual physiological systems of the body, which enabled us to judge about integral health.

Conclusion. The approach to technology of integrated assessment of the physical and functional state of physiological systems of an individual organism was proposed taking into account characteristics of the contingent of employees of a scientific institution, as well as for screening aimed at timely identification of people having threat of cardiovascular events associated with stress.

Keywords: self–control of health, integrated health assessment, functional health class, generalized health assessment.

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 19.07.2019 р.
Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs05.01.263
УДК 616.314.13/.16-77-085.465

Білобров Р. В.

ВИЗНАЧЕННЯ ОПТИМАЛЬНИХ ІНДИВІДУАЛЬНИХ ПАРАМЕТРІВ СУЦІЛЬНОЛИТИХ ШТИФТОВО-КУКСОВИХ КОНСТРУКЦІЙ ЗА ДОПОМОГОЮ КОМП´ЮТЕРНОЇ ПРОГРАМИ ПРИ ЛІКУВАННІ ПАЦІЄНТІВ З ДЕФЕКТАМИ ТВЕРДИХ ТКАНИН ЗУБІВ

Харківський національний медичний університет, Україна

Dr.Romer@ukr.net

У статті представлена методика отримання оптимальних індивідуальних параметрів суцільнолитих штифтово-куксових конструкцій при лікуванні пацієнтів з дефектами твердих тканин зубів за допомогою комп´ютерного моделювання зубощелепного сегменту на основі тривимірної моделі зуба. Під час дії на корінь зуба різноманітних навантажень у пародонті виникають напруження і деформації. Напружено-деформований стан залежить від різних факторів, таких як довжина канала кореня зуба, товщина його стінок, довжина та поперечні розміри штифта. Вивчення впливу цих факторів є однією з важливих задач ортопедичної стоматології. Для вирішення задач, що стосуються відновлення зруйнованих зубів, створено тривимірну комп'ютерну модель зубощелепного сегменту за допомогою математичного обчислення кінцевих елементів.

Перший етап – задання проекту, в основі якої лежить вибір типу схеми. Було вибрано 5 видів систем загального вигляду. Кожен з елементів моделі при цій системі має 6 ступенів свободи (3 кути повороту, 3 лінійні деформації за координатними вісями). Наступним етапом є описання та розрахунок геометрії зуба. За схематичним зображенням зуба задаються вузли кінцево-елементної моделі. При кожному розрахунку одержували нормальні і дотичні напруги за усіма координатними вісями, також досліджені еквівалентні напруження за чотирма основними теоріями міцності. Прораховані тривимірні моделі зуба дозволяють вирахувати всі можливі напруження та деформації у будь-якій ділянці контакту зуба зі штучними конструкціями, вивести цифрові дані, які стають доступними для аналізу за допомогою комп'ютерної програми, що дозволить максимально індивідуалізувати підбір оптимальних параметрів відновлення зруйнованих зубів кожного пацієнта.

Ключові слова: дисперсія, тривимірна комп´ютерна модель, зубощелепний сегмент, комп´ютерна програма, деформація, штифтово-куксова конструкція, напруження, моделювання.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дослідження є фрагментом комплексної науково-дослідної теми кафедри ортопедичної стоматології Харківського національного медичного університету МОЗ України «Характер, структура та лікування основних стоматологічних захворювань», № державної реєстрації 0116U004975.

Вступ. Згідно даних Міністерства охорони здоров'я України, потреба населення в ортопедичній стоматологічній допомозі становить близько 94 %, а потреба у відновленні зруйнованої коронкової частини зуба – 38–53 % від загальної кількості пацієнтів, які звернулися за допомогою [1].

Низка наукових досліджень підтверджує доцільність вивчення поширеності та особливостей клініки з дефектами коронкової частини зуба, а також розробки і вдосконалення нових методик вибудови кукси зуба в різних клінічних ситуаціях, зокрема при зубощелепних деформаціях і захворюваннях пародонта [2, 3, 4]. Використовуючи сучасні методики і матеріали для відновлення твердих тканин кукси зуба, можна створити монолітну багатошарову структуру з відсутністю слабких ділянок [5]. Однак наразі певні види штифтових

конструкцій ще недостатньо вивчені, а дані про динаміку їх застосування досить суперечливі [6].

У клініці ортопедичної стоматології найчастіше використовують суцільнолиті, індивідуально виготовлені прямим чи непрямим методом куксові вкладки [7, 8]. За літературними даними, невдалі спроби при застосуванні суцільнолитих куксових вкладок становлять 6,5–14 % [9, 10]. Враховуючи те, що дефекти твердих тканин зубів відіграють важливу роль у виникненні зубощелепних деформацій, залишається актуальним питання підвищення ефективності ортопедичного лікування хворих зі зруйнованою коронковою частиною зуба шляхом розробки методики відбудови кукси зуба зі зміною вісі при різноманітних захворюваннях пародонта.

Під час дії на корінь зуба різноманітних навантажень у пародонті виникають напруження і деформації. Напружено-деформований стан залежить від різних факторів, таких як довжина канала кореня зуба, товщина його стінок, довжина та поперечні розміри штифта. Вивчення впливу цих факторів є однією з важливих задач ортопедичної стоматології [11, 12, 13].

Мета дослідження. Розробка та створення комп'ютерної програми для обчислення оптимальних індивідуальних параметрів суцільнолитих штифтово-куксових конструкцій, що застосовуються для відновлення зруйнованих тканин зубів.

Матеріал та методи дослідження. Для вирішення задач, що стосуються відновлення зруйнованих зубів, була розроблена комп'ютерна програма на основі тривимірної моделі зубощелепного сегменту за допомогою математичного обчислення кінцевих елементів. Під час створення комп'ютерної моделі зуба була складена вихідна інформація, що співвідноситься з вимогами до таких програм.

Перший етап – задання проекту. В основі проекту вибір типу схеми було вибрано 5 видів системи загального вигляду. Кожен з елементів моделі при цій системі має 6 ступенів свободи (3 кути повороту, 3 лінійні деформації за координатними вісями).

Після вибору одиниці вимірювання задається назва проекта, яка записується у вигляді файлу.

Наступним етапом є розрахунок геометрії зуба. За схематичним зображенням зуба задаються вузли кінцево-елементної моделі.

Першим етапом створюється плоска модель зуба. Вона задається у вигляді пластинчастих елементів. Наступний етап складається з перетворення пластинчастих елементів плоскої задачі і їх трансформації в об'ємні елементи.

Результати дослідження та їх обговорення. Тип просторових елементів обирали від 1 по 7. Припустимо, що уся розрахункова схема складається тільки з універсальних кінцевих елементів для рішення об'ємної задачі теорії пружності. В комплекс включені наступні кінцеві елементи:

- ***8-вузловий паралелепіпед*** типу 1 (**рис. 1 а**);
- ***4-вузлова піраміда*** типу 2 (**рис. 1 б**);
- ***6-вузлова пряма призма*** типу 3 (**рис. 1 в**);
- ***6-вузловий ізопараметричний*** кінцевий елемент типу 4 (**рис. 1 г**);
- ***8-вузловий ізопараметричний*** кінцевий елемент типу 5 (**рис. 1 д**);
- ***20-вузловий ізопараметричний*** кінцевий елемент типу 6 (**рис. 1 е**).

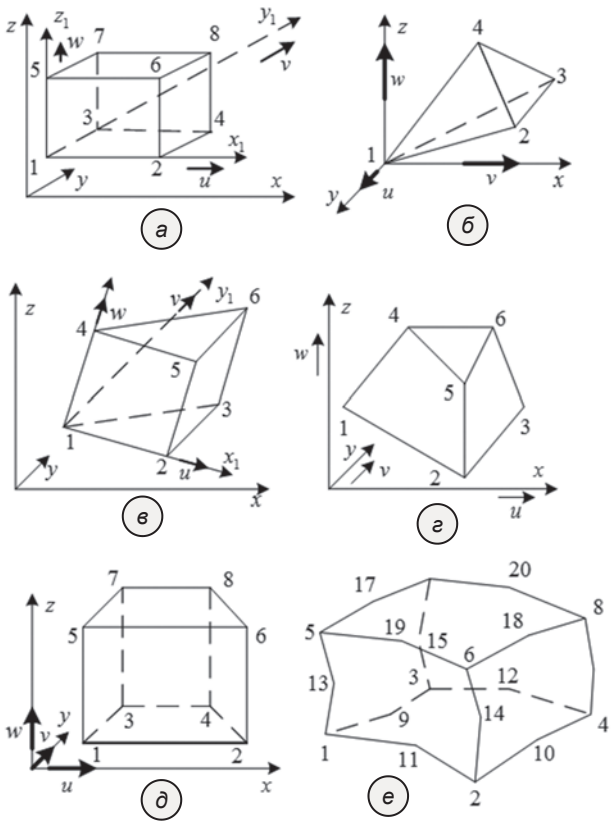


Рис. 1. Кінцеві елементи, що використовуються при створенні тривимірної моделі зуба

Елементи типу 1 і 3 мають місцеву систему координат, в якій вісь X1 проходить від першого вузла до другого. Вісь У1 лежить в площині, утвореній першими трьома вузлами, ортогональна X1, і направлена у бік третього вузла. Вісь Z1 утворює з X1 і У1 праву трійку. Для решти елементів місцева система координат співпадає із загальною.

На **рисунку 2** показані фрагменти моделі зубощелепного сегменту, які складаються з вищезгаданих кінцевих елементів. Конфігурація та розміри моделі співвідносяться з реальними видаленого 13 зубу, який для замірів був розпилений у пришийковій ділянці. Також використовували дані розрахунків Ш. Х. Саакян [14].

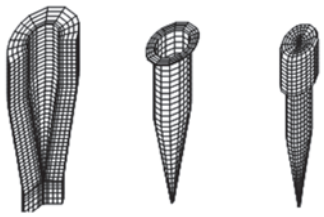


Рис. 2. Фрагменти моделі зубощелепного сегменту

Перед тим, як розпочати багатоваріантні розрахунки виконується порівняльний розрахунок, з використанням першої розрахункової схеми.

На **рисунку 3** наведений перетин за діагоналлю моделі зубу для виконання порівняльної оцінки з раніше виконаним у 1981 році розрахунком Г. П. Сосніна.

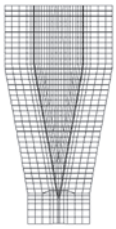


Рис. 3. Зубощелепний сегмент за Г. П. Сосніним

Зуб та стінки альвеоли розглядаються як абсолютно тверді тіла. Приймаємо, що періодонт є еластичним матеріалом ізотропної структури за всією своєю масою, та має однакові механічні властивості за усією поверхнею.

Розбіжність в моделях полягає в тому, що періодонт прикладу знаходиться в замкненому просторі, не зміщується внаслідок випинання поверхневих шарів із періодонтальної щілини, і не переміщається із зони стиснення в зону розтягування, що суперечить справжній роботі конструкції. В моделі, приведеній на **рисунку 3**, ці недоліки були усунені. Корінь природного зуба має форму еліптичного конуса. Товщина періодонта постійна за усією поверхнею кореня зуба. На зуб діє сила 10кГ під кутом 120° до горизонтальної вісі. Сила прикладена на ділянку, що віддалена від вісі конуса на відстань 3,2мм. Висота зуба 15мм, кут конуса 12°, товщина періодонта складає 0,25мм при модулі пружності 1,07кг/мм^2. Після виконаних розрахунків одержували майже повну відповідність по координаті центру опору 9,8мм при 10,2мм за прикладом, вертикальний зсув зуба склав 0,0296мм при 0,0309мм за прикладом. Горизонтальний зсув зуба значно відрізнявся – 0,0289мм при 0,0111мм за прикладом.

Цю відмінність можно пояснити тим, що модель прикладу не враховувала випинання поверхневих шарів періодонту з періодонтальної щілини, що у свою чергу обмежило переміщення зуба. На підставі вищенаведеної схеми була розроблена більш детальна схема зуба з урахуванням біомеханічних властивостей тканин зубощелепної системи, а також супутніх складових компонентів. Основні дані по механічних властивостях тканин пародонту були узяті з робіт [15, 16].

Посереднена тривимірна математична модель зубощелепного сегменту показана на **рисунку 4**.

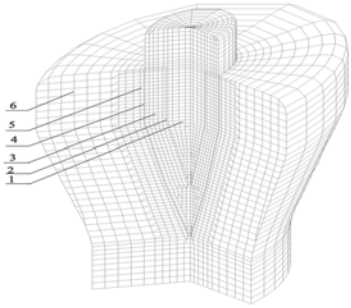


Рис. 4. Модель зубощелепного сегменту однокореневого зубу

На ньому згідно анатомічній будові подаються такі шість складових елементів:

1. Штифт та коронкову частину можливо робити з різного матеріалу: E=44МПа÷2,1·10^{3}МПа при μ=0,3 [17]. У більшості отриманих в результаті дослідження розрахунків матеріал штифта та коронкової частини співпадає.
2. Фіксуючий матеріал – зв'язуюча частина між протезом і тілом зуба. Модуль Юнга змінюється у межах від 3,5·10^{3}МПа до 13,4·10^{3}МПа. Відмітною особливістю є те, що коефіцієнт Пуассона цинкфофатного, полікарбоксилатного, склоіономерного цементів μ=0,2, лише полімерного μ =0,3.
3. Тіло зуба (дентин) може мати досить великий розкид модуля пружності (модуль Юнга) = (1,4÷19)·10^{3}МПа.
4. Періодонтальная частина E≈10 МПа.
5. Кортикальная кістка E (модуль Юнга)=5·10^{3}МПа.
6. Губчастий шар кістки E (модуль Юнга) = 2·10^{4}МПа.

На **рисунку 5** показані ізополя зміни нормальних напружень уздовж вісі X з показом таблиці розподілу напружень за кольором у кН/м^2.

На **рисунку 6** представлені ізополя дотичних напруг τxz з показом таблиці розподілу напружень за кольором у кН/м^2.

В реальній конструкції періодонт – не однорідне тіло, а тканина, що складається з різних клітинних елементів, фіброзних волокон і судин, його слід розглядати як матеріал з майже відсутньою пропорційністю між напругами і деформаціями (фізична нелінійність). Найбільш близько до реальної конструкції вдалося змоделювати періодонталъную щілину у вигляді оболонки. Фіксуючий матеріал по

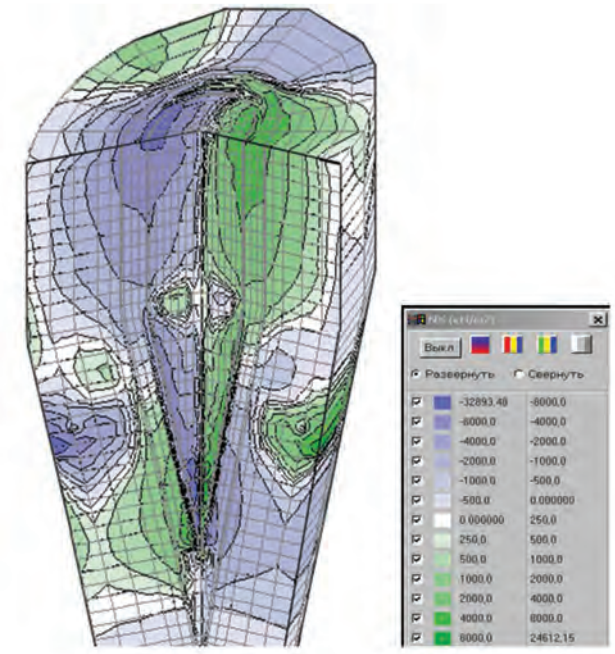


Рис. 5. Трансформація нормальних напружень у тканинах пародонту за віссю X

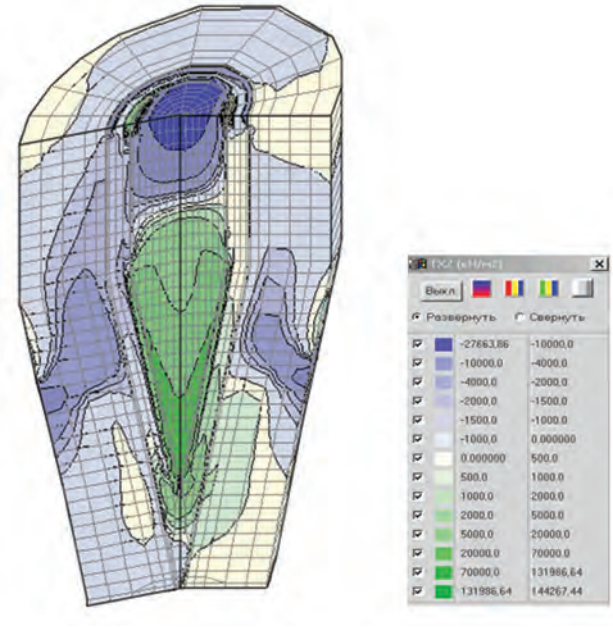


Рис. 6. Ізополя дотичних напружень у тканинах парадонту за віссю XZ

вузлах схеми з'єднує штифт з тілом зуба. У відсотковому відношенні це невелика частина від усієї моделі. Проте на цей елемент моделі доводиться основна частина передачі навантаження від штифта до тіла зуба.

Із-за різних біомеханічних характеристик дотичних середовищ є змога більш близько підійти до фізики процесів, що відбуваються у реальній конструкції.

Зовнішнє навантаження задається у загальній системі координат (глобальній) з прив'язкою до місцевої [18]. Для виконання розрахунку система повинна бути закріпленою. Для цього призначаються по зовнішнім вузлам кінцево-елементної моделі зв'язки за всіма напрямками. Точки закріплення відображають роботу реального зубощелепного сегменту. Навантаження виконувалося через коронкову частину. Величина його вертикальної складової Fz змінювалася від 25кг до 100кг, горизонтальної Fx від 0 до 20кг.

Висновки. При кожному розрахунку були одержані дані, після опрацювання яких можливо безпечно та мінімально інвазивно препарувати тверді тканини зуба під штифтово-куксові конструкції, а також дослідити еквівалентні напруження за чотирма основними теоріями міцності.

Прораховані тривимірні моделі зуба дозволяють створити комп´ютерну програму, яка дозволить вирахувати всі можливі індивідуальні параметри майбутньої ортопедичної конструкції, вивести цифрові дані, що дозволять максимально індивідуалізувати відновлення зруйнованих зубів кожного пацієнта.

Перспективи подальших дослідженью В подальшому планується удосконалення методів, які стосуються відновлення зруйнованих твердих тканин зубів, з урахуванням можливих ділянок дисперсії, що виникають в процесі дії жувальних сил на ортопедичну конструкцію.

References

1. Persan VS. Pidsumky roboty stomatologichnoyi sluzhby Ukrayiny za 2006–2009 roky [Results of work of the dental service of Ukraine for 2006–2009]. *Dentalni tekhnologiyi*. 2010; Spetsvyp: 58–73. [Ukrainian]
2. Kostenko YeYa, Pavlenko OV, Radko VI. Ortopedychne likuvannya zubiv, zruynovanykh nyzhche rivnya yasen [Orthopedic treatment of teeth destroyed below the gum level]. *Zubnoe protezyrovanye*. 2008; 2: 17–21. [Ukrainian]
3. Kostenko YeYa, Radko VI. Matematychnyy rozrakhunok elementiv fiksatsiyi sutsilnolytoyi kombinovanoyi shtyftovoyi vkladky pry likuvanni zubiv, zruynovanykh nyzhche rivnya yasennogo krayu [Mathematical calculation of the fixation elements of a solid cast combined pin insert in the treatment of teeth destroyed below the level of the gum margin]. *Novyny stomatologiyi*. 2008; 3: 54–8. [Ukrainian]

4. Chulak LD, Bas AA, Kravchenko LS. Byokhymycheskye pokazately rotovoy zhydkosty u bolnykh s vosstanovlennymy kornyamy zubov, razrushennykh nyzhe urovnya desny [Biochemical parameters of oral fluid in patients with restored tooth roots, destroyed below the level of the gums]. *Visnyk stomatologiyi*. 2002; 2: 35–7. [Russian]
5. Rytter RG. Vybor shtyftovoy konstruktsyy dlya estetycheskogo vosstanovlenyya frontalnoy gruppy zubov [The choice of a pin design for aesthetic restoration of the frontal group of teeth]. *Panorama ortopedycheskoy stomatologyy.* 2007; 3: 12–3. [Russian]
6. Godovanyy VO, Sudova OYa, Pikh AZ. Shtyftovi konstruktsiyi v ortopedychniy stomatologiyi [Pin designs in orthopedic dentistry]. *Novyny stomatologiyi*. 2010; 3: 49–54. [Ukrainian]
7. Godovanyy VO, Sudova OYa, Pikh AZ. Shtyftovi konstruktsiyi v ortopedychniy stomatologiyi [Experimental study of the functional properties of cast crown-root inserts]. *Novyny stomatologiyi.* 2016; 4: 125–30. [Russian]
8. Olesova VN, Balguryna OS, Musheev YU, y dr. Yzuchenye byomekhanyky lytoy shtyftovoy vkladky v uslovyyakh trekhmernogo matematycheskogo modelyrovanyya [Study of biomechanics of a cast pin in the conditions of three-dimensional mathematical modeling]. *Rossyyskyy stomatologycheskyy zhurnal*. 2012; 2: 19–21. [Russian]
9. Kassaro A, Dzherachy D, Pytyny A. Teoretycheskoe y eksperymentalnoe yssledovanye po povodu pereloma v systeme shtyftovaya vkladka [Theoretical and experimental study of a fracture in the pin tab system]. *Klynycheskaya stomatologyya*. 2000; 2: 26–30. [Russian]
10. Pavlenko AV, Tymofeev AA. Nespetsyfycheskaya obshchaya rezystentnost organyzma pry yspolzovanyy metallycheskykh konstruktsyy nesemnykh zubnykh protezov [Nonspecific general resistance of the body when using metal structures of non-fixed dentures]. *Sovremennaya stomatologyya*. 2014; 1: 122–4. [Russian]
11. Matros–Taranets YN. *Byomekhanycheskye yssledovanyya v eksperymentalnoy stomatologyy* [Biomechanical research in experimental dentistry]. Donetsk: Typ Don GMU PKF “BAO”: 2008. 122 p. [Russian]
12. Chuyko AN, Bocharova EV. Osobennosty napryazhyonno– deformyrovannogo sostoyanyya pry zabolevanyyakh parodonta [Features of stress-strain state in periodontal diseases]. *Stomatolog. 2000; 11: 31–5.* [Russian]
13. Shvarts AD. *Byomekhanyka y okklyuzyya zubov* [Biomechanics and occlusion of teeth]. M: Medytsyna; 2011. 208 p. [Russian]
14. Saakyan ShKh. *Prymenenye shtyftovykh vkladok s estetycheskym pokrytyem pry polnom razrushenyy koronkovoy chasty zubov* [Application of pin tabs with aesthetic coated with complete destruction of the crown of the teeth]. Abstr. PhDr. (Med.). M; 2012. 26 p. [Russian]
15. Demydova YY, Lysenkov VV. Parodont: byomekhanycheskye svoystva (chast 1) [Periodontics: biomechanical properties (part 1)]. *Parodontologyya.* 2015; 4: 6–8, 22–26. [Russian]
16. Solovyov MM, Lysenkov VV, Demydov YY. Byomekhanycheskye svoystva tkaney parodonta [Biomechanical properties of periodontal tissues]. *Stomatologyya. 2013; 76(4): 47–51.* [Russian]
17. *Ortopedycheskaya stomatologyya: Prykladnoe materyalovedenye* [Orthopedic Dentistry: Applied Materials Science]. Uchebnyk dlya medytsynskykh vuzov. Pod red prof VN Trezubova. SPb: SpetsLyt; 2011. 351 p. [Russian]
18. Logynova NK, Guseva YE, Zaytseva YV. Okklyuzyonnye syly [Occlusal forces]. *Stomatologyya. 2011; 78(6): 51–6.* [Russian]

УДК 616.314.13/.16-77-085.465

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ОПТИМАЛЬНЫХ ИНДИВИДУАЛЬНЫХ ПАРАМЕТРОВ ЦЕЛЬНОЛИТЫХ ШТИФТОВО-КУЛЬТЕВЫХ КОНСТРУКЦИЙ С ПОМОЩЬЮ КОМПЬЮТЕРНОЙ ПРОГРАММЫ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТОВ С ДЕФЕКТАМИ ТВЕРДЫХ ТКАНЕЙ ЗУБОВ

Билобров Р. В.

Резюме. В статье представлена методика получения оптимальных индивидуальных параметров цельнолитых штифтово-культевых конструкций при лечении пациентов с дефектами твердых тканей зубов с помощью компьютерного моделирования на основе трехмерной модели зубочелюстного сегмента.

Во время действия на корень зуба различных нагрузок в пародонте возникают напряжения и деформации. Напряженно-деформированное состояние зависит от различных факторов, таких как длина корневого канала зуба, толщина его стенок, размеры штифта. Изучение влияния этих факторов является одной из важных задач ортопедической стоматологии. Для решения задач, касающихся восстановления разрушенных зубов, создана трехмерная компьютерная модель зубочелюстного сегмента с помощью математического вычисления конечных элементов.

Первый этап – задание проекта, в основе которого лежит выбор типа схемы. Было выбрано 5 типов систем общего вида. Каждый из элементов модели при этой системе имеет 6 степеней свободы (3 угла поворота, 3 линейные деформации по координатным осям). Следующий этап – является описание рассчитываемой геометрии зуба. По схематичному изображению зуба задаются узлы конечно-элементной модели. При каждом расчете получены нормальные и касательные напряжения по всем координатными

осями, также исследованы эквивалентные напряжения по четырем основным теориям прочности. Таким образом, исследованные трехмерные модели зуба позволяют вычислить индивидуальные параметры будущей ортопедической конструкции, вывести цифровые данные, которые позволят максимально индивидуализировать подбор оптимальных параметров восстановления разрушенных зубов у каждого пациента.

Ключевые слова: компьютерная программа, трехмерная компьютерная модель, зубочелюстной сегмент, деформация, штифтово-культевые конструкции, напряжение, моделирование.

UDC 616.314.13/.16-77-085.465

Determining the Optimal Individual Parameters of Solid Cast Pin-Stump Structures Using a Computer Program in the Treatment of Patients with Defects in Hard Tooth Tissue

Bilobrov R. V.

Abstract. The article presents a methodology for creating a computer program based on a three-dimensional model of the dento-mandibular segment to determine the optimal individual parameters of solid cast-cult structures in the treatment of patients with defects in hard tissue of the teeth during the tooth root action of various loads in the periodontal stress and strain. The stress-strain state depends on various factors, such as the length of the root canal, the thickness of its walls, the size of the pin. The study of the influence of these factors is one of the important tasks of orthopaedic dentistry. To solve problems related to the restoration of damaged teeth, a three-dimensional computer model of the dental-maxillary segment was created using mathematical calculation of finite elements.

The first stage is the project task. At the heart of the project is the choice of the type of scheme. We have chosen 5 types of general form systems. Each of the model elements with this system has 6 degrees of freedom (3 angles of rotation, 3 linear deformations behind the coordinate axes). The next step is the description of the tooth geometry, which we expect. According to the schematic image of the tooth we set the nodes of the finite element model. For each calculation, we obtained normal and tangential stresses along all coordinate axes; we also investigated equivalent stresses along four basic strength theories. Thus, the investigated three-dimensional tooth models allowed us to calculate the individual parameters of the future orthopedic design, to display digital data that will maximize individualization of the selection of optimal parameters for the restoration of damaged teeth of each patient.

The root of the natural tooth has the shape of an elliptical cone. The periodontal thickness is constant over the entire root surface. The force of the tooth is 10 kg at an angle of 120 ° to the horizontal axis. The force is applied to a section that is 3.2 mm away from the cone axis. The height of the tooth is 15 mm, the angle of the cone is 12°, and the periodontal thickness is 0.25 mm with a modulus of elasticity of 1.07 kg / mm^2. After the calculations were made, the coordinate of the center of resistance 9.8 mm at 10.2 mm, for example, was almost completely consistent, and the vertical tooth displacement was 0.0296 mm at 0.0309 mm, for example. But the horizontal displacement of the tooth differed very strongly 0,0289 mm at 0.0111 mm, for example.

Keywords: three-dimensional computer model, dentition segment, deformation, pin-stump constructions, stress, modeling.

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 30.07.2019 р.
Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs05.01.269
УДК 616. 314-06:616.216.1-002

Назарян Р. С., Фоменко Ю. В., Щеблыкина Н. А., Колесова Т. А., Голик Н. В., Шаповалова А. С.

КЛИНИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА МЕТОДИКИ ИРРИГАЦИИ КОРНЕВОГО КАНАЛА КАК ВАЖНОГО ЭТАПА ПРИ КОНСЕРВАТИВНОМ ЛЕЧЕНИИ ЗУБОВ СО ЗНАЧИТЕЛЬНЫМИ ДЕСТРУКТИВНЫМИ ИЗМЕНЕНИЯМИ В ПЕРИАПИКАЛЬНЫХ ТКАНЯХ

Харьковский национальный медицинский университет, Украина

diacom1900@yahoo.com

С появлением современных эндодонтических приборов, инструментов и технологий стало возможным консервативное лечение костного лизиса в размере от 10 мм и более при апикальных периодонтитах. Иногда диагноз «корневая киста» устанавливается врачами лишь на основе анализа рентгенограммы из-за большого объема, что абсолютно не верно. Такой диагноз возможно подтвердить только по данным патоморфологического исследования, а это практически неосуществимо. По рентгенографическому изображению невозможно понять наличие или отсутствие эпителиальной выстилки в образовании.

Корневые кисты бывают двух видов: бухтообразные (или застойные) и истинные. В случае с застойной кистой заживление, как правило, происходит после проведенного качественного эндодонтического лечения. В случае с истинной кистой требуется хирургическое вмешательство.

При любом объеме периапикального лизиса эндодонтическое лечение включает: препарирование, стерилизацию (обильная ирригация) системы корневых каналов, а также их обтурацию. Поскольку при механической обработке корневого канала всегда существуют участки дентина, которые недоступны для эндодонтического инструмента, а значит, остаются необработанными в ходе инструментальной подготовки, то все недочеты данного этапа необходимо устранять тщательной ирригацией. При правильном протоколе ирригации система корневых каналов должна быть максимально очищена от микрофлоры. В качестве основного эндодонтического ирриганта применяли подогретый до 37°С 3% гипохлорит натрия (NaOCl), поскольку он обладает более активным антимикробным действием, возможностью предотвращать образование смазанного слоя и растворять его, а также содержит хелатные агенты, способные расщеплять оставшиеся органические ткани. При использовании его в комбинации с 18 % раствором ЭДТА эффективно удаляет как органические, так и неорганические вещества. ЭДТА так же усиливает антимикробные свойства раствора NaOCl за счет растворения смазанного слоя. Удаление смазанного слоя на данном этапе также позволяет улучшить качество последующей обтурации.

Дальнейшие исследования в направлении совершенствования протокола ирригации при лечении апикальных периодонтитов являются перспективными.

Ключевые слова: ирригация, апикальный периодонтит, корневая киста, консервативное лечение.

Связь работы с научными программами, планами, темами. Представленная публикация является частью НИР «Оптимізація методів діагностики та лікування основних стоматологічних захворювань», № гос. регистрации 0119U002899.

Введение. Успешное эндодонтическое лечение зависит от многих факторов: анатомии и морфологии корневого канала, опыта и навыков специалиста, понимания того, что вся система корневых каналов должна подвергаться очистке, дезинфекции и трехмерной обтурации, применения современного эндодонтического инструментария (желательно одноразового) и дополнительного оборудования (увеличительных приборов, эндомоторов, апекслокаторов и рентген аппаратов) [1, 2].С их внедрением в практику стало возможным консервативное лечение костного лизиса в размере от 1см и более при апикальных периодонтитах. Иногда такие обширные объемы костной деструкции врачи диагностируют как “корневые кисты” лишь на основе анализа рентгенограммы, что абсолютно неприемлемо. Такой диагноз возможно подтвердить только по данным патоморфологического исследования срезов, полученных после остеоэктомии костного блока, содержащего очаг поражения и верхушку корня [3], что практически

неосуществимо. По рентгенологическому изображению невозможно провести дифференциальную диагностику между кистой и гранулемой, поскольку невозможно понять наличие или отсутствие эпителиальной выстилки в образовании.

Корневые кисты бывают двух видов: бухтообразные или застойные, полость которых выстлана эпителием и сообщается с системой корневых каналов) и истинные (полностью окружены эпителиальной выстилкой и не сообщается с системой корневых каналов). В случае с застойной кистой заживление, как правило, происходит после проведенного качественного эндодонтического лечения. В случае с истинной кистой требуется хирургическое вмешательство, но предварительно необходимо провести качественную дезинфекцию и обтурацию корневых каналов [3].

Причиной хронического периодонтита являются микроорганизмы, которые в основном находятся в корневом канале, а не в периапикальной зоне [4]. В развитии инфекционного периодонтита главную роль играют преимущественно стрептококки, среди которых негемолитический стрептококк составляет 62%, *Staphilococcus mitis* – 26%, *Staphilococcus salivarius* – 12%. Кокковая флора часто высевается вместе с лактобактериями и дрожжеподобными грибами. По данным авторов [5, 6] в содержимом каналов при нелеченых верхушечных периодонтитах выявляют микробные ассоциации, состоящие из 2-5 видов, и реже чистые культуры микроорганизмов. Воспалительный процесс в периодонте обусловлен поступлением инфекционно-токсического содержимого корневых каналов через верхушечное отверстие. Токсины, вызывающие верхушечный периодонтит, это, прежде всего, микробные эндотоксины и токсические вещества, образующиеся в процессе тканевого распада пульпы. Попадая в заверхушечные ткани, они приводят к дегрануляции лаброцитов (тучные клетки), являющихся источником гистамина и гепарина, а также активизируют компоненты комплемента, которые, образуя биологически активные продукты, усиливают проницаемость сосудов. Следствием этого является накопление в периапикальной области мононуклеарных лимфоцитов и макрофагов, которые выделяют лизосомальные ферменты, активизирующие, в свою очередь, деятельность остеокластов, осуществляющих деструкцию периодонта и примыкающих к нему твердых тканей [7].

При любом объеме периапикального лизиса эндодонтическое лечение включает: препарирование (механическое формирование), стерилизацию (обильная ирригация) системы корневых каналов, а также их обтурацию (герметичное трехмерное пломбирование без дополнительной травмы околоверхушечных тканей) [7, 8, 9]. Поскольку при механической обработке корневого канала всегда существуют участки дентина, которые недоступны для эндодонтического инструмента, а значит, остаются необработанными в ходе инструментальной подготовки, то все недочеты данного этапа необходимо устранять тщательной и продуманной ирригацией. При правильном протоколе ирригации система корневых каналов должна быть максимально очищена от микрофлоры. Удаление смазанного слоя на данном этапе также позволяет улучшить качество последующей обтурации [10, 11].

После пломбирования каналов регенерация тканей периодонта требует длительного наблюдения. Клинически на благоприятный исход указывают следующие признаки: отсутствие боли, отека, свища; сохранение функциональности зуба; рентгенологические признаки восстановления периодонтальных тканей вокруг зуба. Рентгенологическая оценка результатов лечения должна проводиться через определенные промежутки времени: 3, 6, 12 месяцев и далее через год в течение 4 лет. Тем не менее, невозможно установить окончательный срок для определения успеха. Обычно достаточно обследования через год после лечения. Дальнейшее наблюдение за динамикой процесса проводят лишь при необходимости. По данным разных авторов от полугода до 4-7 лет [4, 5, 12, 13].

Цель исследования – изучить эффективность комбинированного метода ирригации корневого канала при значительных деструктивных изменениях в периапикальных тканях (диаметр 10 мм и более), используя данные рентгенологической диагностики и клинические наблюдения.

Материал и методы исследования. Проведено обследование и лечение 15 пациентов в возрасте от 19 до 55 лет, у которых в 18 зубах были выявлены деструктивные изменения (лизис) в периапикальных тканях размером более 10 мм. Дополнительно пациентов направляли на внутриротовые снимки, ортопантомограммы, КЛКТ верхней и нижней челюстей.

Протокол лечения состоял из последовательных этапов: удаления пломбы; создания эндодонтического доступа; удаления распада пульпы; при повторном эндодонтическом лечении – удаления из корневых каналов пломбировочного материала, обломков инструментов, а так же инструментальной, антисептической обработки и обтурации корневых каналов.

Особое внимание уделяли ирригации системы корневых каналов. В качестве основного эндодонтического ирриганта применяли подогретый до 37°С 3% гипохлорит натрия (NaOCl), поскольку он

обладает более активным антимикробным действием, возможностью предотвращать образование смазанного слоя и растворять его, а также содержит хелатные агенты, способные расщеплять оставшиеся органические ткани. При использовании его в комбинации с 18% раствором ЭДТА эффективно удаляет как органические, так и неорганические вещества. ЭДТА так же усиливает антимикробные свойства раствора NaOCl за счет растворения смазанного слоя.

Режим ирригации:

- Во время механического препарирования обильно и часто промывали каналы 3% раствором NaOCl комнатной температуры.
- При каждом третьем этапе ирригации использовали раствор ЭДТА.

После формирования корневого канала:

- Две минуты с подогретым NaOCl – введение гуттаперчевого штифта на рабочую длину и механическая активация. Это позволяет ирригационному раствору проникать в латеральные каналы.
- Промывание канала дистиллированной водой.
- Одну минуту ЭДТА + ультразвук с целью удаления смазанного слоя, после чего следовала ирригация подогретым NaOCl 50-150 мл.
- Заключительное промывание физиологическим раствором.

На протяжении всей процедуры эндодонтическую иглу свободно помещали в канал, чтобы обеспечить правильную ирригацию и гидродинамику. В апикальной трети иглой на 2-3мм не доходили до рабочей длины с целью предотвращения экструзии ирригационного раствора через апикальное отверстие.

Для механической очистки и расширения корневых каналов применяли никель-титановую систему ProTaper Universal (Dentsply/Maillefer), после чего каналы заполняли временным кальцийсодержащим материалом с йодоформом в зависимости от клинической ситуации на различные сроки от 10 дней до 3-6 месяцев с периодической заменой. Затем проводили постоянную обтурацию методом холодной латеральной конденсации. Все штифты дезинфицированы 96% спиртом, калибровали и устанавливали на рабочую длину. Контроль качества пломбирования оценивали рентгенологически.

В дальнейшем обследование проводили каждые 3 месяца в течение первого года наблюдений, затем каждые 6 месяцев и 1 раз в год в остальной период наблюдений.

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

Результаты исследования. Проводили лечение 18 зубов с различными формами хронических периодонтитов. Зубы ранее были пролечены в период от 6 месяцев до 9 лет назад. Пациенты обратились в клинику для проведения профилактического осмотра в 5 случаях (28%), с жалобами на дефект реставрационного материала – 9 (50%), с жалобами на боль в зубе и отек лица – 4 (22%). В 2 случаях корневые каналы ранее запломбированы не были (11%). 16 зубов (89 %) требовали повторного эндодонтического вмешательства. Корневые каналы в 6 (37,5%) зубах были запломбированы резорцин-формалиновым методом, в 3 (18,75 %) зубах – ЦОЭ без гуттаперчи, в 2 (12,5 %) зубах - ЦОЭ с гуттаперчей, в 2 (12,5%) зубах – полимерным силером с гуттаперчей, в 3 (18,75%) зубах были сломаны эндодонтические инструменты.

Проведение этапа распломбирования корневого канала и удаления сломанных инструментов приводило к удлинению процесса лечения и делало его менее предсказуемым. Наибольшие трудности вызвала распломбировка каналов, ранее обтурированных фенол-формальдегидными смесями.

При оценке рентгенограмм сравнивали рентгенологическую картину до лечения и непосредственно после его окончания. Отдаленные результаты оценивали спустя 6 месяцев, 1, 2, 3 и 4 года.

Наличие регресса деструктивных изменений было отмечено в 17 зубах (94,5%). В 1 случае (5,5%) наблюдения в течение 2 лет не выявили уменьшения периапикального очага, и пациентка была направлена на резекцию верхушки корня зуба 1.2. Через 2 года после оперативного вмешательства наблюдали стабилизацию костной ткани и отсутствие жалоб.

В отдаленные сроки наблюдений при наличии на рентгенограмме качественной обтурации каналов, исчезновении участка просветления и восстановления апикальной кости пациентов снимали с диспансерного наблюдения.

Таким образом, у 9 пациентов из 14 консервативное лечение можно считать завершенным, у остальных 5 пациентов наблюдается устойчивая положительная динамика.

Клинический случай 1.

Пациент Л., 32 года, обратился в клинику с жалобами на ноющую постоянную боль в зубе на нижней челюсти слева, которая усиливается при накусывании. Объективно: коронка первого нижнего премоляра слева восстановлена композитным пломбировочным материалом. Перкуссия 3.4 резко болезненна, пальпация слизистой оболочки

альвеолярного отростка в проекции апекса резко болезненна. Зуб не реагирует на холодовой тест и ЭОД. Рентгенологически – обширный очаг деструкции костной ткани в области верхушки корня зуба 3.4 с нечеткими контурами. Конфигурация корневого канала без особенностей **(рис. 1)**.

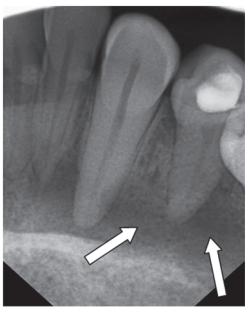


Рис. 1. Лизис костной ткани в области верхушки зуба 3.4 с размытыми контурами (указано стрелками), охватывающий периапикальные области соседних зубов. Корневой канал 3.4 не запломбирован, коронка восстановлена композитным пломбировочным материалом

Диагноз: обострение хронического апикального периодонтита постоянного зуба 3.4**.**

Первое посещение. После вскрытия полости зуба, получили отделяемое. Пульповую камеру промыли 3% раствором гипохлорита натрия.

Корневой канал обработали никель-титановыми инструментами ProTaper. После каждого инструмента – обильное антисептическое промывание 3% раствором гипохлорита натрия.

Апикальное препарирование канала провели до F5 (50/05). После инструментальной и медикаментозной обработки не смогли достичь сухости в канале. Корневой канал заполнили пастой на основе гидроксида кальция и йодоформа **(рис. 2)**.



Рис. 2. Обильное выведение временного кальцийсодержащего пломбировочного материала за верхушечное отверстие

Второе посещение. Спустя 10 дней пациент посетил клинику для постоянной обтурации корневых каналов. Жалобы отсутствовали. Зуб бессимптомный.

После антисептической обработки полости рта 0,05% хлоргексидином наложили коффердам, удалили временную реставрацию. Для очищения от гидроксида кальция корневой канал заполнили лимонной кислотой, которую активировали ультразвуковой насадкой троекратно в течение 20 секунд.

При проведении предобтурационной медикаментозной обработки использовали сочетание ирригационных растворов и механическую методику активации ирригантов для более глубокого проникновения антисептического раствора в дентинные канальцы.

После обтурации – рентген-контроль качества пломбирования. Временная реставрация Coltosol **(рис. 3)**.

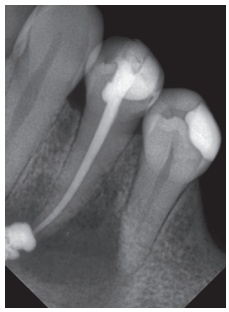


Рис. 3. Рентгенконтроль обтурации корневого канала зуба 3.4

Третье посещение. Пациент жалоб не предъявляет, зуб бессимптомный (перкуссия зуба и пальпация слизистой оболочки в проекции верхушек корневых каналов безболезненна). Реставрация коронковой части была выполнена Эстелайтом Tokuyama Dental (Япония).

Четвертое посещение. Пациент явился спустя 2 года после эндодонтического лечения. Жалобы на периодические ноющие боли в зубе после переохлаждения и дефект пломбы. Рентгенологически: значительное уменьшение объема периапикального лизиса костной ткани, что свидетельствует о положительной динамике **(рис. 4)**. Реставрация восстановлена. Рекомендовано явиться через год для контрольного осмотра.

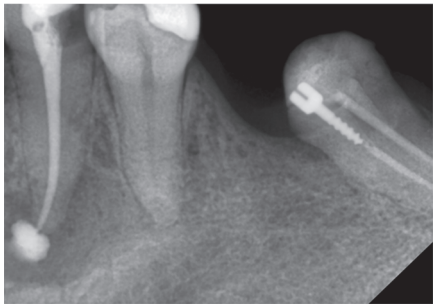


Рис. 4. Разрежение в области апекса зуба 3.4 значительно уменьшилось

Пятое посещение. Пациент явился через 4 года после завершения лечения. Жалоб нет. За истекший период зуб не беспокоил. Рентгенологически – стойкая положительная динамика **(рис. 5)**.

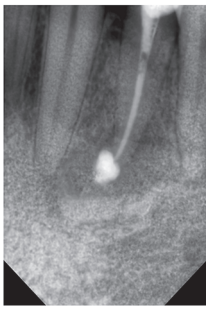


Рис. 5. Зуб 3.4 через 4 года после завершения лечения. Динамика заживления положительная. Наблюдение будет продолжено до полного восстановления периапикальной костной ткани

Клинический случай 2.

Пациент Ш., 44 года, явился в клинику с целью плановой санации полости рта. В зубе 4.5 композитная реставрация нарушена.

Из анамнеза: зуб был лечен 3-4 года назад, периодически беспокоит боль при накусывании. На диагностической рентгенограмме: пломбировочный материал заполняет магистральный корневой канал на 3/4 длины корня. Вероятно, это явилось причиной обширной резорбции кости и апекса корня зуба **(рис. 6)**.

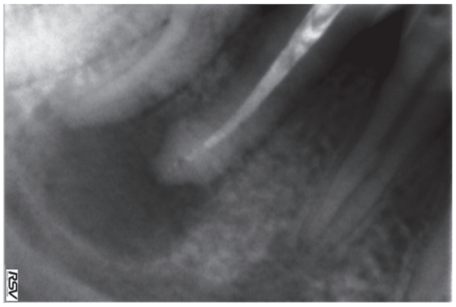


Рис. 6. Внутриротовой снимок зуба 4.5. Корневой канал обтурирован не полностью. В периодонте определяются рентгенологические признаки значительного хронического воспаления и патологической резорбции верхушки корня

Диагноз: обострение хронического апикального периодонтита зуба 4.5.

Первое посещение. Удалена реставрация и пломбировочный материал из корневого канала. Обработку корневого канала проводили раствором гипохлорита натрия в комбинации с ЭДТА с использованием никель - титановых инструментов. Корневой канал пройден на всю рабочую длину, расширен до 0.6 конусности, верхушка – 0.30. В канале оставлена кальцийсодержащая паста с йодоформом. В результате резорбции верхушки корня из-за хронического периапикального воспалительно-деструктивного очага апикальное сужение отсутствовало, и паста была выведена в периодонт. Следующее посещение через 10 дней.

Второе посещение. Пациент явился в назначенный срок. Жалобы отсутствовали. Герметическая повязка сохранена. После удаления временной обтурации канал был промыт гипохлоритом натрия в комбинации с ЭДТА и обтурирован постоянным пломбировочным материалом, временная пломба. **(рис. 7)**.

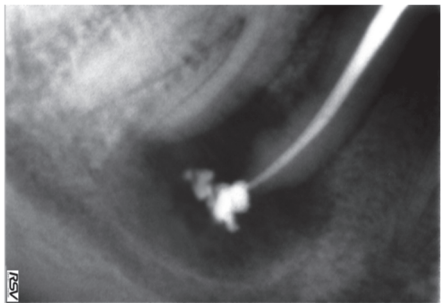


Рис. 7. Постоянная обтурация корневого канала. За пределами корня определяется значительный объем кальцийсодержащей пасты, выведенный в предыдущее посещение

Третье посещение. Жалобы отсутствуют. Временная пломба сохранена. Восстановлена коронковая часть зуба. Рекомендовано динамическое наблюдение.

Четвертое посещение. Пациент явился на контрольный осмотр через 6 месяцев. Жалоб нет. Зуб функционирует в полном объеме. На контрольном снимке уменьшение объема периапикального лизиса и эвакуация пломбировочного материала через свищевой ход (указано стрелкой) **(рис. 8)**.

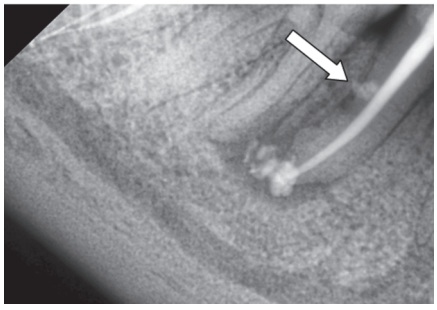


Рис. 8. Контрольная рентгенограмма через 6 месяцев. Частичное восстановление тканей периодонта

Пятое посещение. Пациент явился спустя 3 года после эндодонтического лечения. Жалоб

не предъявляет. Зуб бессимптомный, функционирует в полном объеме. Рентгенограмма, сделанная для оценки процесса заживления, демонстрирует исчезновение участка просветления и хорошо запломбированный корневой канал **(рис. 9)**.

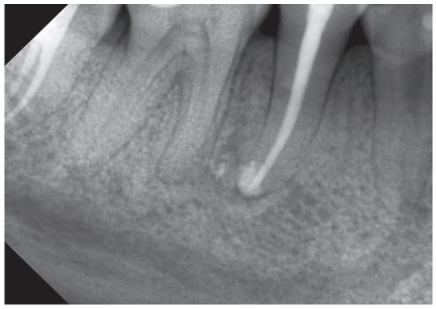


Рис. 9. Контрольный дентальный снимок зуба 4.5 через 3 года. Стойкое улучшение рентгенологической картины

Обсуждение полученных результатов. Консервативное лечение деструктивных форм хронического верхушечного периодонтита зубов является актуальной проблемой, так как устранение воспаления в периапикальной области позволяет сохранить зуб и исключить патогенное влияние одонтогенного очага на организм [4]. При выборе метода лечения хронических форм периодонтитов со значительными деструктивными изменениями в костной ткани, не следует сразу использовать радикальный подход (хирургический метод). При лечении пациентов применяли консервативный метод с тщательной медикаментозной обработкой системы корневых каналов подогретым 3% гипохлоритом натрия в комбинации с 18 % раствором ЭДТА, использованием ультразвука и временной обтурации кальцийсодержащим пломбировочным материалом с йодоформом [10, 11]. Критерием успеха лечения периодонтита считали отсутствие жалоб, регенерацию структуры тканей периодонта и восстановление функции зуба [8]. Клинические наблюдения показали, что, не смотря на значительный размер лизиса кости в периапикальной области, полная регенерация кости с дальнейшим полноценным функционированием зуба возможна в большинстве случаев без хирургического вмешательства. В 94,5% случаев были получены положительные результаты лечения: восстановление костной структуры в очагах деструкции, что свидетельствует о высокой клинической эффективности использования данной методики. Таким образом, примененный метод может быть рекомендован к использованию.

Выводы

1. Поскольку при рентгенологическом обследовании невозможно установить наличие эпителиальной выстилки в периапикальной области, лечение деструктивных форм периодонтита стоит начинать с консервативного этапа. И лишь при отсутствии положительной динамики прибегать к хирургическим методам – резекции верхушки корня, ампутации корня, удалению зуба.
2. Обработка канала причинного зуба со значительными деструктивными изменениями в периапикальных тканях должна быть проведена со всей тщательностью, при этом особый акцент следует делать на этап ирригации. Он может быть повторен неоднократно в процессе лечения.
3. Консервативное лечение зубов с периапикальным костным лизисом с диаметром более 10 мм требует длительного времени: 1–4 года, иногда дольше. К таким срокам должен быть готов как врач, так и пациент.

Перспективы дальнейших исследований. Дальнейшие исследования в направлении совершенствования протокола ирригации при лечении апикальных периодонтитов являются перспективными.

References

1. Alyamovskyy VV, Levenets OA, Levenets AA, Narykova SA. Morfologycheskye osnovy y metodycheskye podkhody k obrabotke kornevykh kanalov molyarov verkhney chelyusty [Morphological foundations and methodological approaches to the treatment of root canals of molars of the upper jaw]. *Sybyrskoe medytsynskoe obozrenye*. 2013; 6 (84): 3-8. [Russian]
2. Pavlenko OV, Belychenko YuM, Volosovets TM, Al-Salavni SV. *Dovidnyk z endodontii* [Handbook of endodontics]. Pidruchnyk dlya medychnykh VNZ. Pod red prof OV Pavlenko. Simferopol: N. Oriadna; 2010. 326 p. [Ukrainian]
3. Rykuchchy D, Sykeyra Zh. *Endodontologyya. Klynyko-byologycheskye aspekty* [Endodontology. Clinical and biological aspects]. M-SPb- Kyev-Almaty-Vylnyus; 2015. 415 p. [Russian]
4. Borysenko AV, Polytun AM, Sydelnykova LF, y dr. *Terapevtycheskaya stomatologyya* [Therapeutic dentistry]. T. 2. Otv red NF Danylevskyy. Kyev: Medytsyna; 2010. 544 p. [Russian]
5. Baranska GM. *Endodontyya podrostkovogo y vzroslogo vozrasta* [Endodontics of adolescence and adulthood]. Pod red AM Polytun. Lvov: Gal-Dent; 2011. 496 c. [Russian]
6. Polytun AM, Skrypnykova TP, Benyamynova SZ, y dr. Novye tekhnologyy dyagnostyky v endodontyy [New diagnostic technologies in endodontics]. *Endodontyst.* 2010; 1(3): 3-7. [Russian]

7. Mykhalchenko AV, Gatsenko SM, Kornaukhov MN. Opyt prymenenyya preparatov kaltsyya y yodoforma dlya lechenyya vospalytelno-destruktyvnykh protsessov tkaney apykalnogo peryodontyta [The experience of using calcium and iodoform preparations for the treatment of inflammatory and destructive processes of apical periodontitis tissues]. *Sovremennye problemy nauky y obrazovanyya*. 2014; 3: 502. [Russian]
8. Nazaryan RS, Fomenko YuV, Shcheblykyna NA, Kolesova TA. *Povtornoe endodontycheskoe vmeshatelstvo. Prychyny. Strategyya. Vozmozhnosty* [Repeated endodontic intervention. Causes. Strategy. Opportunities]. Monografyya. Kh: TOV "Shchedra sadyba plyus"; 2014. 116 p. [Russian]
9. Nsengyyumva Fransua. Ortogradnaya revyzyya kornevykh kanalov pry povtornom endodontycheskom lechenyy [Orthograde revision of the root canals with repeated endodontic treatment]. *Stomatologyya Kazakhstan*. 2012; 1(59): 6 - 7. [Russian]
10. Adamchyk AA. Sposob glubokoy dezynfektsyy systemy kornevogo kanala pry lechenyy destruktyvnykh form peryodontyta [The method of deep disinfection of the root canal system in the treatment of destructive forms of periodontitis]. *Endodontyya today*. 2017; 1: 4-7. [Russian]
11. Căpută PE, Retsas A, Kuijk L, Chávez de Paz LE, Boutsioukis C. Ultrasonic Irrigant Activation during Root Canal Treatment: A Systematic Review. *Journal of Endodontics*. 2019; 45(1): 31-44. PMID: 30558797. DOI: 10.1016/j.joen.2018.09.010
12. Arutyunov SD, Abraymova OY, Budevskaya TV. *Oshybky, oslozhenyya v endodontyy y metody ykh profylaktyky* [Errors, complications in endodontics and methods for their prevention]. Mynsk: BGMU; 2012. 42 p. [Russian]
13. Arutyunov SD, Dykhanova VG, Kytsul YS. Metodycheskye podkhody k otsenke kachestva endodontycheskogo lechenyya s pozytsyy vybora y soblyudenyya medytsynskykh tekhnologyy [Methodological approaches to assessing the quality of endodontic treatment from the position of choice and compliance with medical technologies]. *Sybyrskyy medytsynskyy zhurnal*. 2011; 2: 104-6. [Russian]

УДК616. 314-06:616.216.1-002

КЛІНІЧНА ОЦІНКА МЕТОДИКИ ІРИГАЦІЇ КОРЕНЕВОГО КАНАЛУ ЯК ВАЖЛИВОГО ЕТАПУ ПРИ КОНСЕРВАТИВНОМУ ЛІКУВАННІ ЗУБІВ ЗІ ЗНАЧНИМИ ДЕСТРУКТИВНИМИ ЗМІНАМИ В ПЕРІАПІКАЛЬНИХ ТКАНИНАХ

Назарян Р. С., Фоменко Ю. В., Щебликіна Н. А., Колєсова Т. О., Голік Н. В., Шаповалова А. С.

Резюме. З появою сучасних ендодонтичних приладів, інструментів і технологій стало можливим консервативне лікування кісткового лізису в розмірі від 10 мм і більше при апікальних періодонтитах. Іноді діагноз «коренева кіста» встановлюється лікарями лише на основі аналізу рентгенограми через його великий об'єм, але це абсолютно не вірно. Такий діагноз можливо підтвердити лише за даними патоморфологічного дослідження, що практично нездійсненно в клінічній практиці. За рентгенографічним зображенням неможливо зрозуміти наявність або відсутність епітеліального вистилання в утворенні.

Кореневі кісти бувають двох видів: бухтоподібні (або застійні) та істинні. У випадку з апікальної кістою загоєння, як правило, відбувається після проведеного якісного ендодонтичного лікування. У випадку з істинною кістою потрібне хірургічне втручання.

При будь-якому обсязі периапикального лізису ендодонтичне лікування включає: препарування, стерилізацію (рясна іригація) системи кореневих каналів, а також їх обтурацію. Оскільки при механічній обробці кореневого каналу завжди існують ділянки дентину, які недоступні для ендодонтичного інструменту, а значить, залишаються необробленими в ході інструментальної підготовки, то всі недоліки даного етапу необхідно усувати ретельною іригацією. При правильному протоколі іригації система кореневих каналів повинна бути максимально очищена від мікрофлори.

В якості основного ендодонтичного ірріганта застосовували підігрітий до 37°С 3% гіпохлорит натрію (NaOCl), оскільки він володіє більш активною антимікробною дією, можливістю запобігати утворенню змащеного шару і розчиняти його, а також містить хелатні агенти, здатні розщеплювати залишки органічних тканин. При використанні його в комбінації з 18% розчином ЕДТА ефективно видаляє як органічні, так і неорганічні речовини. ЕДТА також підсилює антимікробні властивості розчину NaOCl за рахунок розчинення змащеного шару.

Видалення змащеного шару на даному етапі також дозволяє поліпшити якість подальшої обтурації. Таким чином, дослідження в напрямку вдосконалення протоколу іригації при лікуванні апікальних періодонтитів є перспективними.

Ключові слова: іригація, періодонтит, коренева кіста, консервативне лікування.

UDC616. 314-06: 616.216.1-002

Clinical Evaluation of the Root Channel Irrigation Method as an Important Stage in Conservative Treatment of Teeth with Significant Destructive Changes in Periapical Tissues

Nazaryan R. S., Fomenko Yu. V., ScheblykinaN. A., KolesovaT. A., Golik N. V., Shapovalova A. S.

Abstract. With the advent of modern endodontic instruments, tools and technologies conservative treatment of apical periodontitis with diameter of bone lysis 10 mm or more, has become possible. Sometimes the diagnosis of a "root cyst" is established by doctors only on the X-ray analysis basis due to its large volume, which is absolutely not true. It is impossible to understand the epithelial lining presence or absence in the formation from the X-ray image. Such a diagnosis can only be confirmed according to a pathomorphological study. It is unrealizable in clinical practice.

Material and methods. We conducted examination and treatment of 15 patients aged from 19 to 55 years who had destructive changes (lysis) in periapical tissues larger than 10 mm. In addition, patients underwent intraoral images, orthopantomograms, CBCT of the upper and lower jaws.

Results and discussion. Root cysts are of two types: bay-shaped (or stagnant) and true. In the case of the bay-shaped cyst, healing usually occurs after a quality endodontic treatment. In the case of a true cyst, surgical intervention is required. For any volume of periapical lysis endodontic treatment includes: preparation, sterilization (copious irrigation) of the root canals, as well as their obturation. While machining of the root canal there are always dentin areas, which are inaccessible for the endodontic instrument. Therefore, they remain untreated during instrumental preparation. All the shortcomings of this stage must be eliminated by thorough irrigation. With the correct irrigation protocol, the root canal system should be maximally cleaned of microflora. Removing the smeared layer at this stage also improves the quality of the following obturation.

Conservative treatment of destructive forms of chronic apical periodontitis is an urgent problem, since elimination of inflammation in the periapical region allows preserving the tooth and eliminating the pathogenic effect of the odontogenic focus on the body. When choosing a method of treating chronic forms of periodontitis with significant destructive changes in bone tissue, one should not immediately use a radical approach (surgical method). In the treatment of patients, a conservative method was used with thorough medical treatment of the root canal system with heated 3% sodium hypochlorite in combination with 18% EDTA solution, using ultrasound and temporary obturation with calcium-containing filling material with iodoform. The criterion for the success periodontitis treatment was the absence of complaints, the regeneration of the periodontal tissue structure and restoration of tooth function.

Conclusion. Clinical observations showed that, despite the significant size of bone lysis in the periapical region, complete bone regeneration with further full functioning of the tooth was possible in most cases without surgery. In 94.5 % of cases, positive treatment results were obtained: restoration of the bone structure in the foci of destruction, which indicates the high clinical effectiveness of using this technique. Thus, the applied method can be recommended for use.

Keywords: irrigation, apical periodontitis, root cyst, conservative treatment.

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 25.07.2019 р.
Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/JMBS05.01.277
УДК 616.314.13/.16-77-085.463

Янішен І. В., Сідорова О. В.

ВИЗНАЧЕННЯ ПОКАЗНИКІВ МІЦНОСТІ АДГЕЗІЇ СКЛОІОНОМЕРНИХ ЦЕМЕНТІВ ДЛЯ ПОСТІЙНОЇ ФІКСАЦІЇ ДО ТВЕРДИХ ТКАНИН ОПОРНИХ ЗУБІВ

Харківський національний медичний університет, Україна

helgasid13@ukr.net

Розповсюдженість у практиці сучасної ортопедичної стоматології незнімних протезів на суцільнолитій основі дозволило істотно поліпшити якість заміщення дефектів зубів та зубних рядів. Міцність адгезії стоматологічних склоіономерних цементів для фіксації до природних тканин зубів є одним з важливих питань, вирішення якого сприяє підвищенню ефективності лікування пацієнтів незнімними ортопедичними конструкціями на етапі їх фіксації. Величина адгезії цементів залежить як від характеру обробки металевої поверхні, так і від хімічної природи матеріалу, що використовується для фіксації. З появою нових стоматологічних матеріалів для постійної фіксації, що розповсюджені на ринку матеріалів, практикуючі лікарі повинні мати достатньо знань, щоб обрати фіксуючий цемент для кожної клінічної ситуації.

Метою проведеного нами дослідження було визначення показників адгезії склоіономерних цементів для постійної фіксації до твердих тканин опорних зубів.

Для визначення обраних нами показників адгезії склоіономерних цементів для постійної фіксації («Ketac Cem» виробництва Німеччини; «Riva» - Австралія та розробленого нами нового склоіономерного цементу для постійної фіксації АТ «Стома», Україна), дослідження виконувалось на 60 зразках (20 кожного матеріалу).

Отримані нами дані вказують на те що адгезія стоматологічного матеріалу при розриві до твердих тканин опорних зубів становить: «Riva» – 8,58± ±0,35 МПа; «Розроблений склоіономерний цемент» – 8,63±0,29 МПа; «Ketac Cem» – 7,89± ±0,24 МПа. Дані свідчать, що показники не суттєво відрізняються між собою (p>0,05). Показники адгезії склоіономерних цементів при зсуві вказують на те, що «Розроблений склоіономерний цемент» показник якого є 7,57±0,29 МПа на 1,12±0,05 більший за його аналог матеріал «Riva», межі якого знаходяться у 6,45±0,24 МПа відповідно, але натомість показник «Ketac Cem» (7,37±0,21 МПа), на 0,2± ±0,08 МПа менший за межі розробленого нами матеріалу. Дані достовірно між собою не різняться (p> 0,05).

Ключові слова: склоіономерний цемент, фіксація, незнімні конструкції, фізико-механічні властивості, адгезія, тверді тканини опорних зубів.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дане дослідження є фрагментом комплексної науково-дослідної програми кафедри ортопедичної стоматології Харківського національного медичного університету МОЗ України «Оптимізація методів діагностики та лікування основних стоматологічних захворювань», № державної реєстрації 0116U004975.

Вступ. Розповсюдженість в практиці сучасної ортопедичної стоматології незнімних протезів на суцільнолитій основі дозволило істотно поліпшити якість заміщення дефектів зубів та зубних рядів. Однак відсоток невдалого протезування залишається досить високим і становить близько 20% в перші 2-3 роки користування металокерамічними конструкціями [1]. Склоіономерні цементи здатні утворювати прямий хімічний зв'язок як з дентином, так і з емаллю вітальних зубів [2], при цьому значно збільшують мікротвердість в поверхневих і підповерхневих шарах твердих тканин [3]. До недоліків цементів цієї групи можна віднести невисоку адгезію і крайове прилягання при фіксації незнімних протезів на депульповані зуби і металеві культшових вкладки, поява больових відчуттів в перші хвилини після контакту матеріалу з тканинами живого зуба [4].

Міцність адгезії соматологічних склоіономерних цементів для фіксації до природних тканин зубів є одним з важливих питань, вирішення якого сприяє підвищенню ефективності лікування пацієнтів незнімними ортопедичними конструкціями на етапі їх фіксації. Величина адгезії цементів залежить як від характеру обробки металевої поверхні, так і від хімічної природи матеріалу, що використовується для фіксації [2, 5]. Автори у своїх роботах вважають, що бажано проводити фіксацію незнімних

конструкцій на постійний цемент [9, 10]. Відомо, що однією з важливих причиною зменшення часу користування незнімними конструкціями є розцементування коронок та опорних елементів протезів. З причин, які призводять до цього, можна зазначити: низькі коронки опорних зубів; неякісно виготовлені протези (нещільне прилягання країв коронки до шийки зуба); поломка протеза; порушення правил замішування цементу; порушення технології фіксації; карієс та його ускладнення, запальні процеси крайового пародонта та періодонту [11].

Мета дослідження. Встановити показники міцності адгезії склоіономерних цементів для постійної фіксації незнімних ортопедичних конструкцій при контакті стоматологічного матеріалу з тканинами опорних зубів.

Матеріал та методи дослідження. Під час створення та сертифікації матеріалу дослідження на міцність адгезії було проведено на базі дослідної лабораторії стоматологічних матеріалів АТ «Стома» [8]. Для визначення обраних нами показників адгезії склоіономерних цементів для постійної фіксації («Ketac Cem» виробництва Німеччини; «Riva» - Австралія та розробленого нами нового вітчизняного склоіономерного цементу для постійної фіксації, виробництва АТ «Стома», Україна), дослідження виконувалось на 60 зразках (20 кожного матеріалу). Дане випробування проводилось на видалених за ортодонтичними показаннями у пацієнтів віком 20-25 років. Період зберігання видалених зубів не більше 6 місяців. Кожний зуб попередньо було розпилено на дві частини у сагітальній площині бормашиною при швидкості обертання фрези 1500-3000 об/хв. Одна з розпилених частин зуба за допомогою самотвердіючої пластмаси закріплювалась у блок так, щоб залишалась відкритою поверхня емалі діаметром 4,0±1,0 мм, а робоча поверхня емалі зуба розташовувалась на 1± ±0,2 мм над поверхнею пластмаси. Попередньо підготовлений зразок занурювали у дистильовану воду при температурі 23±1^0 С. Потім зразок вимали з води, просушували папером, знежирювали етиловим спиртом. Наступним етапом на підготовлену поверхню встановлюють роз'ємне фторопластове кільце. Циліндричний отвір кільця, діаметр якого 3 мм, заповнювався замішеним склоіономерним цементом для постійної фіксації. Після остаточного затвердіння матеріалу, роз'ємне кільце обережно видалялось та занурювалось у дистильовану воду, потім встановлювали в термошафу з температурою 37±2^{0}С на 23±1 годин. Ретельно вивчали межу поділу для того, щоб виключити напливи матеріалу на поверхню монтувальної пластмаси. Закріплювали верхню половину пристрою для випробування на зсув у верхній зажим випробувальної машини РМ 30-1 з діапазоном вимірювань 0-30кгс [6, 7]. До адгезивних показників можна віднести міцність на розрив та міцність на зсув (Acd, МПа).

Аналіз та обробку статистичних даних проведених досліджень проводили на персональному комп'ютері з використанням пакета прикладних програм Microsoft Office 2010.

Результати дослідження та їх обговорення. Показники склоіономерних цементів, які були обрані для проведення дослідження адгезії до дентину можна показати таким чином: «Riva» - 8,58± ±0,35 МПа, що на 0,69±0,11 більший за показник «Ketac Cem», який має величини 7,89±0,24 МПа відповідно. Однак вітчизняний склоіономерний цемент, показник якого коливається в межах 8,63±0,29 МПа, більший на 0,04±0,91 за «Riva» та на 0,74± 0,05 МПа за «Ketac Cem». Але при визначенні достовірності різниці отримані нами данні не суттєво відрізняються між собою (p> 0,05). Це наглядно представлено в **таблиці 1** та на **рисунку 1**.

Таблиця 1 – Зведена таблиця визначення адгезивної міцності цементів до твердих тканин зуба на розрив та зсув

Фізико-механічні властивості	ISO	Riva (Австралія)	Ketac Cem (Німеччина)	Склоіономерний цемент (АТ «Стома», Україна)
Адгезія при розриві (МПа)	> 5МПа	8,58±0,35	7,89±0,24	8,63±0,29
Адгезія при зсуві (МПа)	> 5МПа	6,45±0,24	7,37±0,21	7,57±0,29



Рис. 1. Адгезія розробленого склоіономерного цементу до твердих тканин опорних зубів в порівнянні з аналогами

При визначенні показників адгезії на зсув, досліджуваних нами склоіономерних цементів, ми можемо зазначити, що при порівнянні фіксуючого матеріалу вітчизняний склоіономерний цемент показник якого є 7,57±0,29 МПа на 1,12±0,05 більший

за його аналог матеріал «Riva», межі якого знаходяться у 6,45±0,24 МПа відповідно, але натомість показник «Ketac Cem» (7,37±0,21 МПа), на 0,2±0,08 МПа менший за межі розробленого нами матеріалу. Дані достовірно між собою не різняться (p> 0,05).

Обговорення отриманих результатів. Завдяки проведеним нами лабораторним дослідженням, лікарю стоматологу-ортопеду надається можливість раціонального використання даної групи цементів для постійної фіксації незнімних ортопедичних конструкцій [5, 9].

Відповідно до вимог міжнародних стандартів ISO 4049-2009 та ДСТУ 31578-2012 [6, 7], результати проведеного дослідження стосовно показників міцності адгезії до твердих тканин опорних зубів, свідчать, що обрані для порівняння цементи відповідають міжнародним стандартам.

Висновок. Отримані при проведені лабораторних випробувань показники міцності адгезії показали, що розроблений нами вітчизняний склоіономерний цемент для постійної фіксації може буди рекомендованим для використання в клінічній практиці лікаря стоматолога-ортопеда для підвищення якості ортопедичного лікування за рахунок виключення такого ускладнення як передчасне розцементування.

Перспективи подальших досліджень. В подальшому планується провести дослідження адгезії стоматологічних склоіономерних цементів для постійної фіксації до конструкційних матеріалів, які мають широке використання у виготовлені каркасів незнімних конструкцій.

References

1. Trezubov VN, Shtejngart MZ, Makarov KA, Bystrov AG, Debenko FG, Kolesova TV. Sozdanie novy`kh form tradiczionny`kh fiksiruyushhikh czementov. *Novoe v stomatologii*. 1996; 3: 44-5. [Russian]
2. Chistyakova GG. *Stekloionomernye czementy*. Ucheb-metod posobie. Minsk: BGMU, 2010. 28 s. [Russian]
3. Serra MC, Cury JA. The in vitro effect of glassionomer cement restoration on enamel subjected to a demineralization and remineralization model. *Quint Int.* 1992; 23: 143-7.[English]
4. Diudina IL. *Zberezhennia funktsionalnoi aktyvnosti pulpy pry pidhotovtsi zubiv do likuvannia neznimnymy konstruktsiiamy proteziv.* Abstr. PhDr. (Med.). Kharkiv; 2012. 22 s. [Ukrainian]
5. Yanishen IV, German SA, Yarina IM, Sidorova OV, Sorohan MM. Comparative Evaluation of Mechanical and Physical Properties of Dental Cements for Permanent Fixation of Orthopedic Dentures. *Ukrainskyi zhurnal medytsyny, biolohii ta sportu.* 2018; 6(15): 240-5. [Ukrainian] doi: 10.26693/jmbs03.06.240
6. *GOST ISO 31578-2012*. Czementy` na vodnoj osnove. Tekhnicheskie trebovaniya. Metody` ispy`tanij. Mezhgosudarstvennyj sovet po standartizaczii, metrologii i sertifikaczii. 2015. 30 s. [Russian]
7. *GOST 56924-2016 (ISO 4049:2009).* Materialy polimernye vostanovitelnye. Tekhnicheskie trebovaniya. Metody ispytanij. Mezhgosudarstvennyj sovet po standartizaczii, metrologii i sertifikaczii. 2016. 32 s. [Russian]
8. Yanishen I, Diudina I, Krychka N, Diieva T, Kuznetsov R. Experimental justification of a method-of-choice to protect the receptor apparatus of the teeth, supporting a non-removable design denture. *Georgian Medical News*. 2019; 1(286): 36-9.
9. Ianishen IV, Sidorova OV. Porivnialna otsinka fizyko-mekhanichnykh vlastyvostei skloionomernykh tsementiv dlia postiinoi fiksatsii neznimnykh ortopedychnykh konstruktsii. *Ukrainskyi stomaatolohichnyi almanakh*. 2019; 2: 59-63. [Ukrainian] doi: 10.31718/2409-0255.2.2019.12
10. Vyzhenko Yele. Fizyko-mekhanichni vlastyvosti tsementiv dlia fiksatsii neznimnykh ortopedychnykh konstruktsii na implantatakh. *Visnyk VDNZU*. 2012; 4(36): 18-20. [Ukrainian]
11. Odzhubeiska OD, Korol DM, Ramus MO, Korol MD. Doslidzhennia tryvalosti tsementnykh zrazkiv pry tsyklichnomu stysku. *Visnyk problem biolohii i medytsyny.* 2018; 4(2): 246-9. [Ukrainian]

УДК 616.314.13/.16-77-085.463

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ПРОЧНОСТИ АДГЕЗИИ СТЕКЛОИОНОМЕРНОГО ЦЕМЕНТА ДЛЯ ПОСТОЯННОЙ ФИКСАЦИИ К ТВЕРДЫМ ТКАНЯМ ОПОРНЫХ ЗУБОВ

Янишен И. В., Сидорова О. В.

Резюме. Распространенность в практике современной ортопедической стоматологии несъемных протезов на цельнолитой основе позволило существенно улучшить качество замещения дефектов зубов и зубных рядов. Прочность адгезии стоматологических стеклоиономерных цементов для фиксации к естественным тканям зубов является одним из важных вопросов, решение которого способствует повышению эффективности лечения пациентов несъемными ортопедическими конструкциями на этапе их фиксации. Величина адгезии цемента зависит как от характера обработки металлической поверхности, так и от химической природы материала, используемого для фиксации. Практикующие врачи должны иметь

достаточно знаний, чтобы выбрать на рынке материалов из большого количества новых стоматологических материалов для постоянной фиксации фиксирующий цемент для каждой клинической ситуации.

Целью проведенного исследования было определение показателей адгезии стеклоиономерных цементов для постоянной фиксации к твердым тканям опорных зубов.

Для определения выбранных показателей адгезии стеклоиономерных цементов для постоянной фиксации («Ketac Cem» производства Германии, «Riva» – Австралия и разработанного нами нового стеклоиономерного цемента для постоянной фиксации АО «Стома», Украина) исследование выполнялось на 60 образцах (20 каждого материала).

Полученные данные указывают, что адгезия стоматологического материала при разрыве к твердым тканям опорных зубов составляет: «Riva» – 8,58±0,35 МПа; «Новый стеклоиономерный цемент» – 8,63±0,29 МПа; «Ketac Cem» – 7,89±0,24 МПа. Данные свидетельствуют, что показатели не существенно отличаются между собой (p> 0,05). Показатели адгезии стеклоиономерных цементов при смещении демонстрируют, что «Разработанный стеклоиономерный цемент» с показателем 7,57±0,29 МПа на 1,12±0,05 выше аналога - материала «Riva» (6,45±0,24 МПа), а данный показатель «Ketac Cem» (7,37±0,21 МПа) на 0,2±0,08 МПа меньше пределов разработанного нами материала. Данные достоверно между собой не различаются (p> 0,05).

Ключевые слова: стеклоиономерный цемент, фиксация, несъемные конструкции, физико-механические свойства, адгезия, твердые ткани опорных зубов.

UDC 616.314.13/.16-77-085.463

Determination of Strength Adhesion Indicators of Glass-Ionomer Cement for Permanent Fixation of Hard Tissues

Yanishen I. V., Sidorova O. V.

Abstract. The popularity in dental orthopedic practice of fixed dentures with solid cast base has significantly improved the quality of replacement of defects of the teeth and dental rows. The adhesion strength of somatologic glass-ionomer cement for fixation to the natural tissues of the teeth is one of the important questions. Their solution helps to increase the effectiveness of patients treatment with fixed orthopedic dentures at the stage of their fixation. The adhesive strength of permanent cements depends both on the nature of the metal surface treatment and the chemical nature of the material used for fixation.

The choice of a suitable dental glass-ionomer cement for the permanent fixation of the fixed dentures requires careful consideration, since their quality depends largely on its correct choice.

With the appearance of new dental fixing materials that are widely available in the dental area, practical doctors need to have sufficient knowledge to select fixative cement for each clinical situation.

The purpose of our investigation was to determine the adhesion of glass-ionomer cement for permanent fixation for hard tissues of supporting teeth.

Material and methods. To determine the selected adhesion indices of glass-ionomer cements for permanent fixation (Ketas Cem, Germany; Riva, Australia and developed by us new glass-ionomer cement for permanent fixing by JSC Stoma, Ukraine), the study was performed on 60 examples (20 of each material).

Results and discussion. The obtained results indicated that the adhesion of the dental material at rupture to the hard tissues of the supporting teeth of material "Riva" was 8.58±0.35 MPa; "Researched glass-ionomer cement" was 8.63±0.29 MPa; Ketac Cem was 7.89±0.24 MPa. The study showed that indicators did not differ significantly (p> 0.05).

Conclusion. The adhesion indicators of glass-ionomer cement at shear indicated that the "Researched glass ionomer cement" indicator of 7.57±0.29 MPa 1.12±0.05 was greater than its counterpart material "Riva", whose limits were 6.45±0.24 Mpa. At the same time the "Ketac Cem" index (7.37±0.21 MPa) was 0.2±0.08 MPa less than the material developed by us. The data did not differ significantly (p> 0.05).

Keywords: glass ionomer cement, fixation, fixed dentures, physico-mechanical properties, adhesion, hard tissues of the supporting teeth.

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 29.07.2019 р.
Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs05.01.281
УДК 611.12:616:617.586

Данищук А. Т.

СТАН СКЛЕПІНЧАСТОГО АПАРАТУ СТОПИ СПОРТСМЕНІВ ТАЕКВОН–ДО 7–14 РОКІВ З ПЛОСКОСТОПІСТЮ

**Прикарпатський національний університет імені Василя Стефаника,
Івано–Франківськ, Україна**

AndriyDan11ITF@gmail.com

Мета роботи – вивчити стан склепінчастого апарату стопи спортсменів таеквон–до віком 7–14 років з плоскостопістю. Обстежено 50 дітей у віці 7–14 років, які займаються таеквон–до. Визначали індивідуальні та групові особливості будови стопи: довжину стопи, переднього відділу (кутів відхилення I і V пальців), стан поздовжнього склепіння і його висоту за коефіцієнтом К, площу опорної поверхні, величину п'яткового кута. Дослідження проводилося за допомогою метода плантографії по Штріттеру.

Незалежно від віку юні спортсмени таеквон–до з плоскостопістю відрізнялися від групи здорових вираженими статистично вірогідними змінами основних плантографічних показників: збільшенням ширини стопи, зменшенням індексу Вейсфлога, збільшенням індексів Штріттера і Штріттер–Годунова, збільшенням кута I пальця і п'яткового кута, збільшенням показника поздовжнього склепіння стопи. Аналіз кореляційних зв'язків показав, що розвиток плоскостопості I–II ступеня знаходиться в сильній зворотній кореляційній залежності з індексом Вейсфлога, а також сильно корелює з шириною стопи, індексами Штріттера і Штріттера–Годунова, кутом I пальця і п'ятковим кутом. При цьому встановлений слабкий кореляційний зв'язок з показником поперечного склепіння стопи.

У результаті дослідження встановлено, що між розвитком плоскостопості і змінами показників анатомо–функціонального стану стопи існує тісний кореляційний взаємозв'язок. Аналіз пантографічних показників показав, що при плоскостопості збільшуються ширина стопи, значення індексів Штріттера і Штріттер–Годунова, показників поздовжнього склепіння стопи, кута I пальця і п'яткового кута при одночасному зменшенні величини індексу Вейсфлога, що можна використовувати для діагностики та прогнозу можливого розвитку плоскостопості.

Ключові слова: таеквон–до, склепінчастий апарат стопи, плоскостопість, діти.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Робота виконана згідно плану науково–дослідних робіт ДВНЗ «Прикарпатський національний університет імені Василя Стефаника» «Використання немедикаментозних засобів і природних факторів для покращення фізичного розвитку, функціональної і фізичної підготовленості організму», № державної реєстрації 0117U001745.

Вступ. За даними наукової літератури, як в нашій країні [1, 2], так і за кордоном [3, 4] з кожним роком збільшується кількість дітей з відхиленнями в стані здоров'я, в тому числі з патологією опорно–рухового апарату. Як свідчать дані H. Uden et al. [5], близько 80,0% дітей шкільного віку мають ті чи інші відхилення в опорно–руховому апараті, зокрема порушення постави і плоскостопість.

Ці види порушення опорно–рухового апарату, частіше зустрічаються у дітей з низьким рівнем фізичного розвитку і фізичної підготовленості [6, 7]. Нерідко навантаження при ходьбі, бігу, стрибках для склепінчастого апарату стопи (САС) таких дітей виявляються надмірними. При цьому зв'язки і м'язи стопи перенапружуються, розтягуються, втрачають пружні властивості. САС розплескується, опускається і виникають порушення, в першу чергу, висоти поздовжнього склепіння [8].

Стопа є опорою, фундаментом тіла, тому природно, що порушення цього фундаменту обов'язко-

во відбивається на формуванні підростаючого організму. Зміна форми стопи викликає не тільки зниження її функціональних можливостей, але, що особливо важливо, змінює положення тазу і хребта. Це негативно впливає на функції останнього, і, отже, на поставу і загальний стан дитини [9].

У процесі онтогенезу у людей спостерігаються зміни поздовжнього і поперечного склепінь стопи [10, 11]. Дитяча стопа в порівнянні з дорослою коротка і широка, а в області п'яти звужена. Пальці розходяться, в той час як у дорослих вони щільно прилягають один до одного. У дітей на підошві сильно розвинена підшкірна клітковина, що заповнює склепіння стопи, яке нерідко призводить до діагностичних помилок [12, 13].

Внаслідок значної еластичності САС амплітуда рухів дитячої стопи більше, ніж у дорослого. Дитяча стопа менш пристосована до динамічних навантажень: стрибків з високих снарядів. Дитяча стопа швидко втомлюється, а її САС легко піддається деформації. Це особливо важливо враховувати у дітей, які рано починають займатися в різних спортивних секціях [2]. Тому знання структурно–функціональних особливостей стопи юних спортсменів представляють особливий інтерес не тільки для тренера–педагога, але й для фізичного терапевта, оскільки від його вміння правильно і вчасно діагностувати розвиток патології стопи залежить майбутнє здоров'я людини [14].

Мета роботи – вивчити стан склепінчастого апарату стопи спортсменів таеквон–до віком 7–14 років з плоскостопістю.

Матеріал та методи дослідження. Обстежено 50 дітей у віці 7–14 років, які займаються таеквон–до. Діти з нормальним станом САС (22 чол.) входили до складу групи порівняння (ГП). Діти з плоскостопістю різного ступеня важкості (28 чол.) склали основну групу (ОГ). При цьому проводилося визначення індивідуальних і групових особливостей будови стопи: довжина стопи, характеристика переднього відділу (кутів відхилення I і V пальців), стан поздовжнього склепіння і його висота за коефіцієнтом К, площа опорної поверхні, величина п'яткового кута. Дослідження проводилося за допомогою методу плантографії за Штріттером [12].

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

Отримані кількісні показники обробляли методами параметричної і непараметричної статистики за допомогою програми Statistika 6.

Результати дослідження. Результати дослідження плантограми юних спортсменів 7–14 років показано в **таблиці 1**. Було виявлено, що серед усіх дітей на правій і лівій стопі найчастіше є відмінності в стані її склепіння. Зокрема у трьох дітей справа переважає плосковальгусна деформація (16,7 %), а у п'ятьох дітей зліва переважає плоскостопість (27,8 %). Різні зміни САС формуються як на одній, так і на двох стопах одночасно.

Таблиця 1 – Показники плантограми юних спортсменів за Штритер (%, абс., n = 50)

Стан склепіння стопи	Права стопа	Ліва стопа
Високе	5,5 (3)	5,5 (3)
Нормальне	27,8 (14)	16,7 (8)
Сплощене	38,9 (19)	44,5 (22)
Плоскостопість	11,1 (6)	27,8 (14)
Плосковальгусна деформація	16,7 (8)	5,5 (3)

У деяких випадках спостерігається наступне – на правій стопі плосковальгусна деформація, а на лівій – сплощена, тобто функціональне порушення, яке відноситься до початкової стадії розвитку плоскостопості. І навпаки, на правій стопі нормальний стан САС, а на лівій початкова стадія формування плоскостопості – сплощене склепіння стопи.

Найбільший відсоток порушення САС становить сплощена стопа (справа – 38,9 % і зліва – 44,5 %).

Далі проводили оцінку форми стопи і пальців, результати такого аналізу представлені в **таблиці 2**.

Таблиця 2 – Показники форми переднього відділу стопи і пальців спортсменів 7–14 років (%, абс., n = 50)

Форма стопи	Права стопа	Ліва стопа
Грецька	33,4 (17)	38,9 (18)
Єгипетська	33,3 (17)	27,8 (15)
Прямокутна	33,3 (16)	33,3 (17)

За табличними даними видно, що показники форми переднього відділу стопи і пальців у дітей мають приблизно однакову форму. Однак, в однієї дитини з ОГ спостерігається на правій стопі прямокутна форма пальців, а на лівій стопі – грецька форма. У іншої дитини з ОГ на правій стопі виявляється єгипетська форма пальців, тоді як пальці лівої стопи мають прямокутну форму. При цьому не виявлено переважання будь–якої форми стопи справа (по 33,3 %), а зліва виявлено переважання грецької форми стопи (38,9 %).

При розгляді динаміки змін трьох інтегральних показників розмірів стопи (висоти H, довжини L і загальної площі поверхні S) були визначені неоднорідності цих показників у представників ОГ – приблизно на 3,2–3,4 % щорічно аж до 13 років, коли приріст загальної довжини стопи сповільнювався до 1,1 % її приросту. Приріст загальної довжини стопи L у дітей ОГ між 7 і 8 роками складає 2,3 %, до 9 років – на 8,3 %. У дітей ОГ довжина лівої стопи у 8 років становить 203,7±1,23, в 12 років – 239,3±2,57 мм; в 14 років – 253,9± ±1,77 мм. У дітей ОГ права стопа збільшується в 8 років до 203,1±2,53, в 12 років до 239,6±2,44 мм; в 14 років – до 253,6±2,24 мм. У дітей ГП довжина лівої стопи у 8 років становить 202,7±1,23, в 12 років – 238,3±2,57 мм; в 14 років – 252,7± ±1,77 мм. У дітей ГП права стопа збільшується у 8 років до 202,1±2,53, у 12 років до 238,1±2,44 мм; в 14 років – до 252,4±1,24 мм.

Середньорічний приріст висоти стопи H у дітей ОГ склав до 8 років 40,0 % (29,9 мм), до 9 років – 26,2 % (27,5 мм), до 10 років він збільшився на 19,1 % (21,1 мм), у 12 років цей показник коливався в межах 18,2–19,6 мм практично з від'ємною динамікою (–2,1 %–1,9 %). Показник H у 13 і 14 років ще зменшився на 2,2 % і висота стопи у цьому віковому діапазоні становить тільки 35,7 мм.

Середньорічний приріст висоти стопи H у дітей ГП був більшим, ніж в ОГ і складав до 8 років 52,0 % (39,2 мм), до 9 років – 49,1 % (34,7 мм), до 10 років він зростав на 31,6 % (30,1 мм) і між 10 і 12 років H коливався в межах 58,2–60,6 мм (приріст становив 25,4 %). Показник H знову мав приріст на 11,2 % між 13 і 14 роками, що становить 64,7 і 67,4 мм.

Площа контакту поверхні стопи з горизонтальною поверхнею у дітей ОГ збільшується в інтервалі з 8 до 9 років на 15,9 %. Площа правої стопи менше площі лівої особливо виражена в 13–14 років. В динаміці ці показники становлять: у 9 років ліва стопа – 43,4±2,22 см^2, права стопа – 42,2±2,54 см^2; в 12 років ліва стопа має площу 45,8±1,42 см^2, права стопа – 45,3±1,87 см^2. Між 12 і 13 роками приріст стає рівним 4,2 %, при цьому площа правої стопи менше площі лівої стопи найбільш виражена в 13 і 14 років. Відповідно, в 13 років площа лівої стопи у дітей ОГ стає рівною 51,8±1,52 см^2, правої стопи – 50,1±1,03 см^2. У 14 років площа лівої стопи дорівнює 55,4±2,26 см^2, правої стопи – 54,7±1,95 см^2.

Максимальний приріст площі ефективної опори стопи спостерігався у дітей ГП між 8 і 9 роками (15,9 %). В подальшому площа ефективної опори стоп (S) коливалася навколо значень від 40 до 48 см^2, знову зростаючи в середньому на 4,2 % між 12 і 14 роками життя дитини.

Нерівномірний розвиток різних відділів стопи супроводжується щорічним збільшенням кутів відхилення (між віссю пальця і лінією, що з'єднує головки I і V плеснових кісток) I і V пальців на 2,3–1,5^o і зменшенням пяточного кута приблизно на 3,2–3,4^o щорічно аж до 13 років, коли приріст загальної довжини стопи сповільнюється до 1,1 % щорічно.

Незалежно від віку юні спортсмени ОГ з плоскостопістю відрізнялися від дітей з ГП вираженими статистично вірогідними змінами основних плантографічних показників: збільшенням ширини стопи, зменшенням індексу Вейсфлога, збільшенням індексів Штріттера і Штріттер–Годунова, збільшенням кута I пальця і п'яткового кута, збільшенням показника поздовжнього склепіння стопи.

Аналіз кореляційних зв'язків показав, що розвиток плоскостопості I–II ступеня знаходиться в сильній зворотній кореляційній залежності з індексом Вейсфлога (r = –0,89, p <0,05), а також сильно корелює з шириною стопи (r = 0,91 p <0,05), індексами Штріттера (r = 0,87, p <0,05) і Штріттера–Годунова (r = 0,88, p <0,05), кутом I пальця (r = 0,87, p <0,05) і п'ятковим кутом (r = 0,87, p <0,05). При цьому встановлена слабкий кореляційний зв'язок з показником поздовжнього склепіння стопи (r = 0,21, p <0,05) (**табл. 3**).

Таблиця 3 – Кореляційні зв'язки плантографічних параметрів з розвитком плоскостопості у юних спортсменів різного віку

Показники	Коефіцієнт кореляції		
	7–9 років	10–12 років	13–14 років
Довжина стопи	–0,125	–0,124	–0,112
Довжина переднього відділу	–0,216	–0,196	–0,162
Довжина середнього відділу	–0,278	–0,248	–0,231
Довжина заднього відділу	–0,088	–0,075	–0,042
Ширина стопи	0,914	0,927	0,947
Індекс Вейсфлога	–0,952	–0,945	–0,931
Індекс Штрітера	0,904	0,932	0,962
Індекс Штрітера–Годунова	0,907	0,922	0,955
Коефіцієнт поздовжнього склепіння стопи	0,214	0,228	0,236
Кут I пальця	0,739	0,899	0,901
Кут V пальця	–0,088	–0,085	–0,079
П'ятковий кут	0,719	0,778	0,783

Обговорення отриманих результатів. Вивчення спеціальної літератури показало, що практично поза увагою вчених залишаються вікові особливості САС юних спортсменів, які займаються таеквон–до [1, 2, 13]. Біомеханічні особливості цього виду спорту полягають у можливості передавати вертикально направлену силу пружної деформації

через кісткову частину опорно–рухового апарату і трансформувати її в горизонтальні навантаження на опорну поверхню тільки однієї стопи. Ця особливість обумовлена специфікою виконання більшості спортивних вправ, коли одна стопа практично завжди знаходиться в безопорному положенні, а на контрлатеральну кінцівку припадає подвійне навантаження [10, 11]. Це накладає підвищені вимоги до морфо–функціонального стану САС, а найважливіше біомеханічне значення набуває правильний перерозподіл маси тіла на різні відділи стопи [8].

У цьому аспекті проблема оцінки стопи юних спортсменів таеквон–до для діагностики і реабілітації плоскостопості набуває особливу актуальність.

Для правильної оцінки рівня розвитку морфо–функціональних характеристик організму, прийнято порівнювати показники даного огранізма із стандартами, розрахованими для того ж віку і статі [3, 12].

Проте останнім часом досліджень, присвячених вивченню стопи з урахуванням соматотипологічних особливостей і варіантів розвитку юних спортсменів таеквон–до у віці 7–14 років взагалі не проводилися.

На підставі проведеного дослідження за оцінкою формування САС у юних спортсменів ми ще раз переконалися в необхідності пошуку нових засобів і методів його корекції, оскільки при плоскостопості різко знижується опорна функція нижньої кінцівки, змінюється положення тазу, стає важко виконувати спеціальні вправи, які характерні для таеквон–до. При цьому для справедливості треба відмітити, що саме ці вправи можна успішно використовувати в якості ефективного засобу фізичної терапії, якщо враховувати, що всі кінцеві елементи міофасціальних кінематичних ланцюгів в організмі людини закінчуються на підошвовій чи тильній поверхні стопи [14].

Тому одним з етапів нашого дослідження було проведення кореляційного аналізу між показниками САС у віковому аспекті, для їх майбутнього використання при розробці методики профілактики і корекції плоскостопості засобами таеквон–до.

Першим цікавим фактом була виражена вікова нерівномірність плантографічних змін практично всіх показників стану САС. Ці дані вказували на: 1) різний приріст при зміні показників в залежності від віку; 2) нерівномірність приросту показників у різних відділах САС; 3) виражена асиметрія приросту показників САС на «правій–лівій» стопі.

Закономірне збільшення лінійних параметрів стопи в період з 7–14 років відбувається нерівномірно за віком дітей і по відділах стопи: максимальні щорічні зміни спостерігаються в 7–9 років в передньому відділі стопи і в 13–14 років у всіх її відділах, але з переважанням приросту середніх відділів стопи та її висоти на 11,2% [2, 4, 7].

У період з 8 по 12 років є тенденція до асиметрії: більш інтенсивно збільшуються розміри лівої стопи в порівнянні з правою. Цей факт може вказувати на менші резервні можливості САС лівої стопи, особливо у праворуких юних спортсменів [3]. Пояснюється це тим, що праворукі люди для створення опори використовують контрлатеральну кінцівку (для них – ліву стопу), яка сприймає завжди дещо більше навантаження і при недостатньому розвитку пружно–еластичних можливостей пасивних і, особливо, активних «затяжок» такий САС буде більше зазнавати поздовжньо–поперечних деформацій, ніж менш навантажена права стопа.

Ми підтверджуємо дані В.Б. Мандрикова і співав. [12], які вказували на зміну векторів приросту показників САС з переважного збільшення передніх відділів стопи на збільшення середніх і задніх відділів, які припадають на віковий період 10–13 років.

Серед різних деформацій у юних спортсменів таеквон–до найбільш часто зустрічається плоскостопість і сплощення поздовжнього склепіння стопи. Нерідко це виявляється у поєднанні з поворотом навколо поздовжньої осі (пронація), а також її відведенням (вальгуванням). Переважання плоскостопості в структурі патології САС говорить про необхідність вдосконалення методів діагностики цього стану [1, 7, 12].

Рання діагностика плоскостопості дуже важлива під час диспансерних оглядів дітей, які проводяться в дошкільних та шкільних навчальних закладах [2]. Однак багато питань цієї проблеми не знаходять належного вирішення у зв'язку з відсутністю адекватних технологій оцінки здоров'я стопи, які не проводяться в ДЮСШ і різноманітних спортивних секціях [6]. У зв'язку з цим В.Б. Мандриков та співав. [12], вказують на важливість пошуку способів дослідження, при яких можна було отримати інформацію про стан поверхні стопи при повній відсутності її деформації, що давало б можливість скласти більш повне уявлення також про стан кісткового склепіння без застосування рентгенологічних методик [7].

Тому, для сучасного рівня знань про біомеханіку стопи юних спортсменів таеквон–до необхідні нові уявлення про закономірності конструкції стопи залежно від віку. В цілому отримані нами дані про САС цих дітей свідчать про нерівномірне формування САС в період життя від 7 до 14 років.

Як і багато інших авторів [2, 4, 6, 7], ми також виявили, що плантографічні показники в різних вікових групах мали вірогідні відмінності, які стосуються довжини і ширини "правої–лівої" стопи та її окремих відділів, індексів Вейсфлога, Штріттера,

показника поздовжнього склепіння стопи і кутів I та V пальців, що необхідно враховувати при розробці тренувально–змагального режиму для юних спортсменів таеквон–до.

Висновки

1. Існує взаємозв'язок між розвитком плоскостопості і змінами показників анатомо–функціонального стану стопи, яка полягає в зменшенні індексу Вейсфлога, збільшенні ширини стопи, індексів Штріттера і Штріттер–Годунова, показника поздовжнього зводу стопи, кута I пальця і п'яткового кута.
2. З огляду на сильний кореляційний взаємозв'язок показників склепінчастого апарату стопи з проявами плоскостопості, необхідно використовувати індекси Вейсфлога, Штріттера і Штріттер–Годунова, показника висоти поздовжнього склепіння стопи, кута I пальця й п'яткового кута для ранньої діагностики і прогнозування розвитку плоскостопості.

Перспективи подальших досліджень полягають у визначенні можливостей використання різних індексів плоскостопості для створення оцінкових таблиць з метою перевірки ефективності корекційних програм фізичної терапії пацієнтів з порушенням склепінчастого апарату стопи.

References

1. Luk'janenko VP, Petrjakova VG. Vlijanie gipotonii myshc goleni stopy na formirovanie ploskostopija u detej doshkol'nogo vozrasta [Effect of hypotonia of the leg and foot muscles formation flat feet in preschool children]. *Adaptivnaja fizicheskaja kul'tura*. 2011; 48(4): 27–9. [Russian]
2. Sertakova AV, Dohov MM, Rubashkin SA, Timaev MH. Anatomo–funkcional'nye narushenija u detej s ploskoj stopoj. [Anatomical and functional disorders in children with a flat foot]. *Saratovskij nauchno–medicinskij zhurnal*. 2018; 14(3): 396–401. [Russian]
3. Kenis VM, Lapkin YuA, Husainov RH. Mobile flatfoot in children. *Pediatric traumatology, orthopaedics and reconstructive surgery.* 2017; 2: 44–54. doi: 10.17816/PTORS2244-54
4. Carr Jb, Yang S, Lather LA. Pediatric Pes Planus: a State of the Art Review. *Pediatrics*. 2016; 37(3): e20151230. PMID: 26908688. doi: 10.1542/peds.2015-1230
5. Uden H, Scharfbilling R, Causby R. The typically developing pediatric foot: how flat should it be? *Journal of Foot and Ankle Research*. 2017; 10: 37–50. PMID: 28814975. PMCID: PMC5558233. doi: 10.1186/s13047-017-0218-1
6. Bukina EN, Samusev RP. Harakteristika strukturno–funkcional'nogo sostojanija stop u sportsmenov razlichnyh sportivnyh specializacij [Characteristics of the structural and functional state of the feet in athletes of various sports specializations]. *Volgogradskij nauchno–medicinskij zhurnal*. 2012; 2: 8–11. [Russian]
7. Kim HY, Shin HS, Ko JH. Gait analysis of symptomatic flatfoot in children. *Clinics in Orthopedics Surgery*. 2017; 9: 363–73. PMID: 28861205. PMCID: PMC5567033. doi: 10.4055/cios.2017.9.3.363
8. Prachgosin T, Chong DYR, Leelasamran W. Medial longitudinal arch biomechanics evaluation during gait in subjects with flexible flatfoot. *Acta of Bioengineering and Biomechanics*. 2018; 4: 121–30.
9. Butterworth ML. A systematic approach to pediatric flat foot: What to Do and When to Do It [digital resource]. Avaliable from: http://www.pediatryinstitute.com/pdfs/Update_2018/2018_12.pdf
10. Saraswat P, MacWilliams BA, Davis RB, D'Astous JL. Kinematics and kinetics of normal and planovalgus feet during walking. *Gait Posture*. 2018; 39(1): 339–45. PMID: 24001868. doi.org/10.1016/j.gaitpost.2013.08.003
11. Pauk J, Szymul J. Differences in pediatric vertical ground reaction force between planovalgus and neutrally aligned feet. *Acta Bioeng Biomech*. 2017; 16(2): 95–101.
12. Mandrikov VB, Krajushkin AI, Perepelkin AI, Babajceva NS, Degtjar' JuV. Metodika plantografii v ocenke morfofunkcional'nogo sostojanija stopy shkol'nikov [Methods of plantography in assessing the morphofunctional state of the school foot]. *Volgogradskij nauchno–medicinskij zhurnal*. 2012; 2: 51–3. [Russian]
13. Costa FP, Costa G, Carvalho MS. Long–Term Outcomes of the Calcaneo–Stop Procedure in the Treatment of Flexible Flatfoot in Children. *Acta Med Port*. 2017; 30(7–8): 541–5. PMID: 28926327. doi.org/10.20344/amp.8137
14. Macejko Il, Tidnjuk DV, Bekas VA. Pro vivchennja teorii miofascial'nih lancjugiv pri pidgotovci fizichnih terapevtiv [On the study of the theory of myofascial chains in the training of physical therapists]. *Fizichna kul'tura, sport ta zdorov'ja nacii*. 2018;5: 397–403. [Ukrainian]

УДК 611.12:616:617.586

СОСТОЯНИЕ СВОДЧАТОГО АППАРАТА СТОПЫ СПОРТСМЕНОВ ТАЭКВОН–ДО 7–14 ЛЕТ С ПЛОСКОСТОПИЕМ

Даныщук А. Т.

Резюме. *Цель работы* – изучить состояние сводчатого аппарата стопы спортсменов таэквон–до 7–14 лет с плоскостопием. *Методы.* Обследовано 50 детей в возрасте 7–14 лет, занимающихся таэквон–до. Определяли индивидуальные и групповые особенности строения стопы: длину стопы, переднего отдела (углов отклонения I и V пальцев), состояние продольного свода и его высоту по коэффициенту К,

площадь опорной поверхности, величину пяточного угла. Исследование проводилось с помощью метода плантографии по Штриттеру.

Независимо от возраста, юные спортсмены таэквон–до с плоскостопием отличались от группы здоровых выраженными статистически достоверными изменениями основных плантографичних показателей: увеличением ширины стопы, уменьшением индекса Вейсфлога, увеличением индексов Штриттера и Штриттер–Годунова, увеличением угла I пальца и пяточного угла, увеличением показателя продольного свода стопы. Анализ корреляционных связей показал, что развитие плоскостопия I–II степени находится в существенной обратной корреляционной зависимости с индексом Вейсфлога, а также тесно коррелирует с шириной стопы, индексами Штриттера и Штриттера–Годунова, углом I пальца и пяточным углом. При этом установлена слабая корреляционная связь с показателем поперечного свода стопы.

В результате исследования установлено, что между развитием плоскостопия и изменениями показателей анатомо–функционального состояния стопы существует тесная корреляционная взаимосвязь. Анализ плантографических показателей показал, что при плоскостопии увеличиваются ширина стопы, значения индексов Штриттера и Штриттер–Годунова, показателей продольного свода стопы, угла I пальца и пяточного угла при одновременном уменьшении величины индекса Вейсфлога, что можно использовать для диагностики и прогноза возможного развития плоскостопия.

Ключевые слова: таэквон–до, сводчатый аппарат стопы, плоскостопие, дети.

UDC 611.12:616:617.586

Condition of the Foot Arch in 7–14 Year–old Takewon–do Sportsmen with Flatfoot

Danyschuk A. T.

Abstract. *The purpose of the work* was to study the state of the vaulted apparatus of the foot in 7–14 year–old taekwon–do sportsmen with flatfoot**.**

Material and methods. We surveyed 50 children aged 7–14 years involved in taekwon–do. We determined the individual and group structural features of the foot: the foot length, the anterior section (deflection angles of the I and V fingers), the state of the longitudinal arch and its height by the K coefficient, the area of the supporting surface, the heel angle. The study was conducted using the Stritter plantography method.

Results and discussion. Regardless of age, young taekwon–do athletes with flat feet differed from the healthy group by pronounced statistically significant changes in the main plantographic indicators: an increase in foot width, a decrease in the Weisflog index, an increase in Stritter and Stritter–Godunov indexes, an increase in the first toe and heel angle, an increase in the longitudinal arch feet. The correlation analysis showed that the development of I–II degree flatness was in strong inverse correlation with the Weisflog index, and also strongly correlated with the foot width, the Stritter and Stritter–Godunov indices, the angle of the first toe and the heel angle. At the same time, a weak correlation was established with the indicator of the transverse arch of the foot.

Conclusion. There is a relationship between the development of flatfoot and changes in the anatomical and functional state of the foot, which consists in decreasing the Weisflog index, increasing the foot width, the Stritter and Stritter–Godunov indices, the longitudinal arch of the foot, the I–angle and the heel angle. Considering the strong correlation interrelation of the vaulted foot indicators with manifestations of flatfoot, it is necessary to use Weisflog, Stritter and Stritter–Godunov indices of the height of the longitudinal arch of the foot. As a result, it was established that an indicator of the anatomical and functional camp of the foot is stable, with a slight increase in flat footing and with winter signs. Analysis of pantographic indicators showing that with flat feet the width of the foot increased, the value of the index of the Stritter and Stritter–Godunov index, the index of the late crypt foot, the size of the finger and the foot can be clearly predicted.

Keywords: taekwon–do, vaulted apparatus of the foot, children, 7–14 years.

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 27.07.2019 р.
Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs05.01.287
УДК 37.011.32:371.72:616-056.2

Наконечна С. П., Данищук А. Т.,
Дума З. В., Баскевич О. В.

ФІЗИЧНА ТЕРАПІЯ ПРИ ФУНКЦІОНАЛЬНИХ ПОРУШЕННЯХ ПОСТАВИ І СКЛЕПІНЧАСТОГО АПАРАТУ СТОПИ У СТУДЕНТІВ ПЕРШОГО КУРСУ

Прикарпатський національний університет імені Василя Стефаника,
Івано-Франківськ, Україна

popelsergij@gmail.com

Стаття присвячена розробці, науковому обґрунтуванню та апробації комплексної програми фізичної терапії для студентів спеціальної медичної групи з урахуванням рухових порушень. В результаті аналізу науково-методичної літератури виділено основні чинники ризику виникнення плоскостопості та сколіозу серед студентів, а також причини їх низької зацікавленості у підтримці здорового способу життя та заняттях фізичною культурою і спортом. Вивчено сучасні методи фізичної терапії для студентів спеціальних і основних медичних груп.

У результаті власного дослідження у студентів спеціальної медичної групи виявлені суб'єктивні ознаки кардіального, гіпервентиляційного, диспепсичного, астено-невротичного і поліартралгічного синдромів. Середні значення обхвату грудної клітини були нижчими у порівнянні зі здоровими студентами. Дослідження функціонального стану дихальної системи показало зниження обхвату грудної клітини, показників тесту Штанге і спірометрії у порівнянні зі студентами основної медичної групи. Наслідком порушення показників зовнішнього дихання стало зниження рухових здібностей студентів спеціальної медичної групи, що виявлялося в зниженні показників фізичної підготовленості, які корелюють з незадовільними результатами тесту Руф'є, ступенем оксигенації артеріальної крові і низькими оцінками при виконанні фізичних вправ екрану функціональних вправ. Розроблена комплексна реабілітаційна програма для студентів спеціальної медичної групи включала зміну способу життя, кінезітерапію з використанням функціональних аеробних тренувань і масажу, які спрямовані на диференційовану корекцію порушень рухової здатності, зниження впливу модифікованих факторів ризику плоскостопості і сколіозу, поліпшення функціонування кардіо-респіраторної системи. Після використання програми фізичної терапії студенти відзначали збільшення фізичної активності та змешення шкідливих звичок.

Виявлено, що у студентів встановлена статистично значуща динаміка зростання показника екскурсії грудної клітини. При проведенні динамометрії було встановлено збільшення сили м'язів спини і рук. Поліпшення вентиляційної функції легенів проявлялося в значному збільшенні тривалості затримки дихання на видиху і вдиху, а також в поліпшенні ступеня оксигенації артеріальної крові і нормалізації балансу вегетативної регуляції діяльності кардіо-респіратоної системи.

Позитивна динаміка при виконанні всіх вправ екрану функціонального руху і покращення показників тесту Руф'є свідчить про поліпшення здатності переносити фізичні навантаження, що тісно корелює з поліпшенням функціонування кардіо-респіраторної системи.

Ключові слова: студенти, спеціальна медична група, фізична терапія, рухова дієздатність.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дана робота виконана згідно плану науково-дослідних робіт ДВНЗ «Прикарпатський національний університет імені Василя Стефаника» на 2017-2022 рр. та є фрагментом дослідження «Використання немедикаментозних засобів і природних факторів для покращення фізичного розвитку, функціональної і фізичної підготовленості організму», № державної реєстрації 0117U001745.

Вступ. Соматичне здоров'я (СЗ) молоді є актуальною проблемою та предметом першочергової важливості, оскільки воно визначає майбутнє країни, генофонд нації, науковий та економічний потенціал суспільства [1, 2]. За результатами дослідження психофізичного стану дітей і підлітків, здоровими можна вважати не більше 10,0-15,0 % населення віком до 21 року [3, 4, 5]. Відповідно кількість студентів, які займаються в спеціальних медичних групах (СМГ), збільшується щорічно і за останні 10 років зросла у 2,1 рази. При цьому 12,0-18,0 % студентів скеровуються у СМГ з метою застосування

комплексів лікувальної фізичної культури (ЛФК) в межах програми фізичної терапії (ФТ) порушення склепінчастого апарату стопи (САС) на фоні функціональних порушень хребта (ФПХ) [3, 6, 7].

Проблемі корекції стану САС при ФПХ студентів у СМГ приділено чимало уваги українськими вченими [4, 8]. Проте, всі вони відмічають, що існуючі на державному рівні програми та критерії оцінювання стану СЗ при такій поєднаній патології є морально застарілими та такими, що не відповідають фізичним можливостям сучасної молоді, а повноцінне відновлення стану СЗ студентів залишається актуальною проблемою ФТ [9, 10]. Для студентів, які навчаються в СМГ, навчальна дисципліна "Фізичне виховання" часто є єдиною можливістю отримати фізичну реабілітацію, адже фізичні вправи для них будуються за принципами кінезітерапії [11, 12]. Проте, в даній ситуації у викладача фізичного виховання (ВФВ) виникають певні труднощі, оскільки в рамках регламентованих занять він повинен одночасно працювати з двома видами патології. Це потребує пошуку нових методичних підходів до корекції стану СЗ студентів з порушенням САС на фоні ФПХ [13, 14].

Аналіз спеціальних наукових джерел дає підстави стверджувати, що більшість чинних програм ФТ у СМГ спрямовані тільки на окремий контингент в залежності від виду нозології, що ускладнює роботу ВФВ та зменшує ефективність заняття для таких студентів. Фактично програми ФТ студентів, які мають поєднану патологію стопи і хребта залишаються мало розробленими [6, 15]. Тому актуальним завданням ФТ є створення такої програми, яка не тільки зможе охопити студентів з різними за топографією та етіологією поєднаними захворюваннями, але й буде корисною для лікування САС і профілактики сколіозу.

Мета дослідження – розробити, науково обґрунтувати й апробувати програму фізичної реабілітації студентів спеціальної медичної групи з урахуванням порушень рухової дієздатності.

Матеріал та методи дослідження. Було обстежено 48 студентів І-го курсу біологічного факультету Прикарпатського національного університету імені В. Стефаника віком 17,2±0,6 років, які навчались у спеціальній медичній групі. Методом рандомізованого відбору їх було розділено на спеціальну медичну групу 1 (СМГ1) і 2 (СМГ2) по 24 студента в кожній. СМГ1 займалася за затвердженою програмою для вищих навчальних закладів [16]. Для СМГ2 була розроблена програма корекції СЗ засобами ФТ, що базувалася на виявлених порушеннях САС і стану хребетного стовпа. Групу порівняння (ГП) склали 24 практично здорових студентів, які займались в загальній групі фізичного виховання.

Для вирішення завдань наукового дослідження застосовано наступні методи: аналіз наукової і спеціальної літератури, опитування й анкетування (опитувальники для з'ясування скарг з боку основних систем організму, оцінки стану свого здоров'я, обізнаності та контролю антропометричних і функціональних показників організму, наявності впливу чинників ризику хронічних неінфекційних захворювань; конкретизація рухової активності (РА) за опитувальником International Physical Activity Questionnaire (IPAQ); антропометричне обстеження для визначення рівня фізичного розвитку (ФР): ріст, маса тіла, індекс маси тіла, обхват талії, обхват стегон, співвідношення обхватів талії та стегон, обхват та екскурсія грудної клітки; станова та кистьова динамометрія, індекс станової сили і сили робочої кисті. Визначали стан кардіо-респіраторної системи (КРС) за частотою серцевих скорочень (ЧСС), артеріальним тиском (АТ), частотою дихання (ЧД), пробами Штанге та Генча, пульсоксиметрія апаратом "ЮТАСОКСИ 200" (Україна), комп'ютерна спірографія апаратом "SpiroCom Standard" 3.1.0122.10040 ("ХАІ", м. Харків); стан вегетативної нервової системи (індекс Кердо, проба з ізометричним навантаженням, ортостатична проба), проба Руф'є-Діксона. Стан рухової дієздатності визначали за показниками фізичної підготовленості (ФП): сили (згинання і розгинання рук в упорі лежачи, присідання на двох ногах), швидкості (час ведення баскетбольного м'яча на 10 м, біг на місці, піднімаючи коліна до кута 90° за 5 с), витривалості (перехід з положення упор присівши в положення упор лежачи, шестихвилинна хода), спритності (влучання м'ячем у ціль з 10-ти спроб та у баскетбольне кільце), гнучкості (відстань від кінчиків пальців до підлоги при нахилі в сторону, нахил тулуба вперед) та екраном функціонального руху (ЕФР) з визначенням енерговитрат. ЕФР включає сім основних рухових моделей, які вимагають балансу, мобільності і стабільності рухів (глибоке присідання, крок через бар'єр, лінійний випад, плечова мобільність, активне піднімання прямої ноги, стабільність тулуба при розгинанні рук, кругова стабільність). Кожна вправа оцінювалася за 3-бальною системою.

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

Отримані результати обробляли методами параметричної і непараметричної статистики з використанням комп'ютерної програми Microsoft Excel.

Результати дослідження та їх обговорення. У обстежених студентів СМГ до впровадження програми ФТ виявлено суб'єктивні ознаки кардіалгічного, гіпервентиляційного, диспепсичного, поліартралгічного та астено-невротичного синдромів. Майже чверть (24,8 %) всіх опитаних студентів СМГ оцінили стан власного СЗ як досить поганий і поганий, що в 6,2 рази перевищує аналогічний показник у ГП (тільки 4,0 %). Опитування також показало низький рівень обізнаності всіх студентів незалежно від групи дослідження щодо правил здорового способу життя (ЗСЖ) і самоконтролю за основними антропометричними та функціональними показниками організму. Встановлено, що стиль життя студентів СМГ характеризується наявністю модифікованих факторів ризику: шкідливих звичок, недостатньою РА, ознаками нераціонального харчування і хронічного стресу.

При з'ясуванні рівня РА за розробленим опитувальником встановлено, що у студентів СМГ є виражена схильність до гіпокінезії і статичного способу життя, низька зацікавленість до оздоровчих тренувань.

Хоча рівень РА за опитувальником IPAQ у студентів як СМГ, так і ГП статистично не відрізнявся, проте за рівнем сумарних тижневих енерговитрат студенти СМГ (1233,0±128,19 МЕТ) вірогідно відстають від юнаків ГП (1826,38±183,14 МЕТ) ($p<0,05$).

Проведене антропометричне обстеження показало, що у порівнянні з ГП у студентів СМГ були менші середні значення окружності та екскурсії грудної клітки ($p<0,05$). Інші досліджувані показники ФР вірогідно не відрізнялися.

Дослідження силових характеристик показало вірогідне зниження сили м'язів тулуба і, відповідно, індексу станової сили у студентів СМГ порівняно з ГП на фоні однакової сили робочої кисті.

Обстеження функціонального стану дихальної системи у студентів СМГ показало гірші параметри проби Штанге (31,8±2,12 с), прискорення ЧД в спокої (відповідно 21,7±0,65 та 19,2±0,74 за хв), зниження показників $ОФВ_1$ (відповідно 86,4±3,52% та 83,6±3,28%) та ФЖЄЛ (відповідно 84,3±3,15% та 83,0±3,22%) у порівнянні з такими показниками у ГП ($p<0,05$). Наслідком порушення показників зовнішнього дихання виявилося статистично вірогідне ($p<0,05$) зниження ступеня оксигенації артеріальної крові студентів СМГ (в середньому на 7,3±0,15 %).

Середні показники ЧСС у стані спокою у студентів СМГ були вірогідно більшими (91,0±3,63 уд/хв) від ГП (81,2±2,56 уд/хв), що можна пояснити як компенсаторну реакцію КРС у відповідь на порушення функції зовнішнього дихання та зменшення ступеня оксигенації артеріальної крові. Показники АТ були практично однаковими у всіх обстежених студентів.

У студентів СМГ результати обстеження функціонального стану вегетативної нервової системи вказують на посилення тонусу нервових центрів симпатичної нервової системи.

Рухову дієздатність визначали як здатність керувати своїм опорно-руховим апаратом завдяки рівня ФП [Gilewicz Z., 1994]. Збільшення її рівня залежить від набутих рухових навичок, відповідно зменшення – характеризує захворювання або низький рівень ФР. Після проведеного тестування рівня ФП встановлено, що студенти СМГ поступалися студентам ГП за всіма параметрами при виконанні рухових тестів і вправ ЕФР, що тісно корелює ($r_s = 0,87$; $p=0,0012$) з низькими результатами проби Руф'є-Діксона.

Виявлені на попередньому етапі дослідження зміни організму студентів СМГ були підставою для розробки комплексної програми ФТ на основі вдосконалення рухової дієздатності та її апробації враховуючи методичні принципи проведення занять з студентами СМГ згідно рекомендацій А. В. Магльованого та співавт. [16]. Тобто створена програма ФТ була адаптована до занять фізичними вправами у рамках відвідування СМГ. Ця програма мала комплексний характер і включала наступні елементи: модифікацію стилю життя, кінезітерапію (з застуванням аеробних тренувань: плавання, оздоровчої ходи, бігу підтюпцем, оздоровчої аеробіки і самомасаж аплікатором Ляпко.

В процесі розробки програми ФТ студентів з порушенням САС на фоні ФПХ дотримувались вимог адекватності, регламентації та суворого дозування фізичних навантажень; їх систематичності; поступового розширення засобів для забезпечення комплексного впливу на внутрішні органи та опорно-руховий апарат; підбору вправ функціонального тренування відповідно до виду обмежень рухової дієздатності студентів СМГ [6, 11, 14]. Програму впроваджували впродовж навчального року (10 місяців) в три етапи: підготовчий, основний, підтримуючий. Контроль стану функціональних систем організму студентів проводили перед початком і після впровадження програми.

Комплексність впливу розробленої програми передбачала вплив не тільки на фізичний компонент СЗ, але й за рахунок позитивного впливу фізичних вправ на функціональні резерви різних систем організму, параметри ФР і ФП. Позитивним змінам піддавалися також соціальний та психологічний компоненти, за рахунок засвоєння правил ЗСЖ, підвищення рівня побутової активності, створення іміджу сучасної особи, позбавленої шкідливих звичок [7, 9].

Після впровадження розробленої програми ФТ студентів СМГ визначено її виражений позитивний вплив на більшість аналізованих показників ФР та функціонального стану організму.

Результати повторного опитування студентів показали зменшення інтенсивності всіх скарг студентів СМГ2, нормалізацію психофізичного стану і зменшення частки метеорологічно залежних осіб. Також відмічалось підвищення самооцінки стану СЗ, зменшення кількості шкідливих звичок, а також підвищення рівня РА. Динаміка суб'єктивного сприйняття студентів СМГ1 не зазнала значних змін.

Аналізуючи результати анкетування студентів за опитувальником IPAQ після впровадження програми ФТ можна зробити висновок, що час, який студенти витрачали на різні види РА, збільшився тільки у студентів СМГ2. Вони також вірогідно перевищували параметри СМГ1 за рівнем сумарних тижневих енерговитрат ($p<0,05$).

При визначенні антропометричних показників виявлено, що під час кінцевого обстеження у студентів СМГ1 не виявлялось вираженої зміни показників ФР відносно вихідного результату. В той же час у студентів СМГ2 визначалась статистично вірогідна динаміка приросту показника екскурсії грудної клітки (до 6,5±0,23 см), що свідчить про покращення дихальної функції легень та збільшення респіраторних резервів в даній групі студентів.

При проведенні станової динамометрії встановлено незначний приріст сили м'язів спини у студентів СМГ1 (до 48,67±3,29) та виразне збільшення – у юнаків СМГ2 (до 91,67±2,21) відносно вихідного показника ($p<0,05$). Відповідно змінився індекс станової сили. При вимірюванні сили робочої кисті виявлено, що вона у студентів СМГ1 хоча і збільшилась, але зросла статистично невірогідно ($p>0,05$). В той же час у студентів СМГ 2 виявлено помітний приріст сили правої та лівої кистей ($p<0,05$). Індекс сили кисті також статистично вірогідно збільшився тільки у юнаків СМГ2 ($p<0,05$).

Результати повторного обстеження показали значне покращення функціональних параметрів КРС та стану вегетативної нервової системи студентів СМГ2 під впливом програми ФТ у порівнянні з первинним обстеженням.

Так, статистично вірогідно покращились функціональні резерви дихальної системи у юнаків СМГ2 ($p<0,05$), що проявилось збільшенням результатів проведених проб Штанге (43,08±2,83 с) та Генча (28,08±1,13 с). У них також визначалась нормалізація ЧД у спокої.

При повторному обстеженні встановлено покращення вентиляційної функції легенів у студентів СМГ2 за результатами спірометрії. Приріст величини ФЖЄЛ складав 8,0±1,16%, ОФВ1 – 7,2±1,12%, що було відповідно на 15,6 % та 14,1 % більше, ніж у студентів СМГ1 ($p<0,05$). Величина модифікованого індексу Тіффно свідчила про відсутність обструктивних змін у студентів обох груп. Підтвердженням покращення функціонального стану КРС стали результати динаміки ступеня оксигенації артеріальної крові студентів СМГ2 (приріст складав 9,8±0,14%).

З попередніми позитивними результатами також узгоджується динаміка інших показників КРС: нормалізація рівнів САТ, ДАТ, ЧСС в спокої у студентів СМГ2. При цьому встановлена нормалізація балансу вегетативної нервової системи за рахунок зменшення симпатикотонії за результатами обчислення індексу Кердо, проби з ізометричним навантаженням, ортостатичної проби.

Після впровадження програми ФТ показник індексу Руф'є у студентів СМГ1 оцінювався "задовільно", в той час як у СМГ2 він досяг відмітки "добре". Змінилась структура оцінювання результатів проби Руф'є-Діксона: в СМГ2, порівняно з первинним обстеженням, виявлялись студенти з оцінками "добре" та "відмінно", чого не було в СМГ1.

На фоні покращення показників ФР і ФП при виконанні вправ ЕФР виявлено зменшення ознак порушень рухової дієздатності більш виразніше у юнаків СМГ2, ніж у студентами СМГ1 ($p<0,05$).

Висновки. З'ясовано, що у студентів СМГ з порушенням САС на фоні ФПХ факторами ризику є низький рівень РА, порушення харчування і шкідливі звички, які визначають ступінь порушення рухової дієздатності студентів. Тому стан СЗ та проблема пошуку уніфікованого підходу до проведення занять зі студентами СМГ залишається актуальною проблемою сучасної фізичної терапії і реабілітаційної практики та потребує подальшого наукового обґрунтування.

Потреба у використанні сучасних технологій ФТ, адаптованих до інтересів і потреб сучасної молоді повинна реалізуватись в процесі застосування фізичних вправ з метою корекції порушень стану СЗ студентів СМГ, а важливість проблеми низької зацікавленості студентів у веденні ЗСЖ і поширення серед них факторів ризику успішно можна вирішити шляхом впровадження авторської програми ФТ. Її впровадження забезпечило ліквідацію факторів ризику, покращення ФП і функціонального стану КРС, що обґрунтовує доцільність включення до таких програм функціональних аеробних тренувань з оздоровчої ходи, бігу підтюпцем, плавання, оздоровчої аеробіки та масажу.

Перспективи подальшого дослідження полягають у розробці програми ФТ студентів СМГ з сколіозом різного ступеня важкості при поєднаному порушенні САС з врахуванням змін рухової дієздатності.

References

1. Bodnar I. Porivnjal'na harakteristika skarg na zdorov'ja u shkoljariv riznih medichnih grupp [Comparative characteristics of health complaints among students in different medical groups]. *Moloda sportivna nauka Ukraïni*. 2014; 18(3): 16-22. [Ukrainian]
2. Andrijchuk OJa. Kil'kisnij sklad special'nih medichnih grup zalezhno vid roku navchannja ta special'nosti (sered studentiv-medikiv) [Quantitative composition of special medical groups depending on the year of study and specialty (among medical students)]. *Fizichne vihovannja, sport i kul'tura zdorov'ja u suchasnomu suspil'stvi.* 2015; 29(1): 67-74. [Ukrainian]
3. Repnevs'ka MS. Optimizacija procesu fizichnoï reabilitaciï studentiv vishhogo navchal'nogo zakladu [Optimization of the process of physical rehabilitation of students of higher education]. *Pedagogika, psihologija ta mediko-biologichni problemi fizichnogo vihovannja i sportu*. 2019; 5: 226-9. [Ukrainian]
4. Dubogaj OD, C'os' AV, Evtushok MV. *Metodika fizichnogo vihovannja studentiv special'noï medichnoï grupi* [Methods of physical education of students of special medical group]. Luc'k: Shidnoevrop nac un-t im Lesi Ukrainki; 2012. 276 s. [Ukrainian]
5. Blavt OZ. Suchasnij stan sistemi testuvannja u fizichnomu vihovanni special'nih medichnih grup VNZ [Current state of testing system in physical education of special medical groups of universities]. *Naukovij chasopis Nacional'nogo universitetu im MP Dragomanova. Serija 15: Naukovo-pedagogichni problemi fizichnoï kul'turi (Fizichna kul'tura i sport).* 2013; 29(4): 107-13. [Ukrainian]
6. Golod NR. Principi stvorennja kompleksnoï programi fizichnoï reabilitaciï studentiv special'noï medichnoï grupi z vrahuvannjam porushen' ruhovoï diєzdatnosti [Principles of creation of a complex program of physical rehabilitation of students of a special medical group taking into account impaired mobility]. *Pedagogika, psihologija ta mediko-biologichni osnovi fizichnogo vihovannja i sportu*. 2015; 4: 40-8. [Ukrainian]
7. Bojchuk TV. Harakteristika parametriv fizichnogo rozvitku i funkcional'noï pidgotovlenosti studentiv special'noï medichnoï grupi [Characteristics of parameters of physical development and functional preparedness of students of special medical group]. *Fizichne vihovannja, sport i kul'tura u suchasnomu suspil'stvi.* 2012; 18(2): 216-21. [Ukrainian]
8. Korjagin VM, Blavt OZ. *Fizichne vihovannja studentiv u special'nih medichnih grupah* [Physical education of students in special medical groups]. L'viv: Vid-vo «L'vivs'ka politehnika»; 2013. 488 s. [Ukrainian]
9. Levandovs'kij OS. Rezul'tati vstanovlennja ruhovoï diєzdatnosti studentiv special'noï medichnoï grupi za testovimi vpravami ekranu funkcional'nogo ruhu [The results of the establishment of motor performance of students of a special medical group on test exercises of the functional movement screen]. *Visnik Chernigivs'kogo nacional'nogo pedagogichnogo un-tu imeni TG Shevchenka. Serija: Pedagogichni nauki. Fizichne vihovannja ta sport.* 2012; 102(1): 86-90. [Ukrainian]
10. Golod NR. Dinamika parametriv fizichnogo rozvitku i fizichnoï pidgotovlenosti studentiv special'noï medichnoï grupi pid vplivom reabilitacijnoï programi [Dynamics of parameters of physical development and physical preparedness of students of special medical group under the influence of rehabilitation program]. Moloda sportivna nauka Ukraïni. 2015; 19(3): 45-51. [Ukrainian]
11. Aravic'ka MG. *Programa fizichnoï reabilitaciï studentiv special'noï medichnoï grup z vrahuvannjam porushen' ruhovoï diezdatnosti* [Physical rehabilitation program for students of special medical groups taking into account impaired mobility]. Ivano-Frankivs'k; 2015. 162 s. [Ukrainian]
12. Meckel Y, Ekshtein A, Tsuk Sh, Eliakim A. Pre-exercise subjective estimation of heart rate in different physical activities among physical education students. *International Journal of Physiology, Exercise and Physical Education*. 2019; 1 (1): 28-32. doi: 10.4236/ape.2019.91004
13. Boychuk T, Golod N. Charakterystyka parametrów fizycznego rozwoju, funkcjonalnego przygotowania i poziomu fizycznej aktywności studentek specjalnej medycznej grupy. *Preglad Medyczny. Wydawnictwo uniwersytetu Rzeszowskiego.* 2013; 2: 44-51. [Polish]
14. Gołod N. Roswój fizyczny, stan funkcjonalny, aktywność fizyczna i sprawność ruchowa studentek specjalnej grupy medycznej. *V międzynarodowe dni rehabilitacji. Potrzeby i standardy wspołchesnej rehabilitacji. Rzeszow; 2013*. 2013. s. 43-5. [Polish]
15. Golod NR. Vpliv avtors'koï reabilitacijnoï programi z vrahuvannjam porushen' ruhovoï diєzdatnosti na funkcional'nij stan vnutrishnih organiv studentiv special'noï medichnoï grupi [Influence of the author's rehabilitation program taking into account the impaired mobility on the functional state of the internal organs of students of a special medical group]. *Fizichna aktivnist', zdorov'ja i sport.* 2015; 2: 44-51. [Ukrainian]
16. Mahlovanyy AV, Hrynovets VS, Kuninets OB, Chervinska LO, Hrynovets IS, Mahlovana GM, et al. *Principles of physical rehabilitation in medicine*. Lviv, 2019. 70 p.

УДК 37.011.32:371.72:616-056.2

ФИЗИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ НАРУШЕНИЯХ ОСАНКИ И СВОДЧАТОГО АППАРАТА СТОПЫ У СТУДЕНТОВ ПЕРВОГО КУРСА

Наконечная С. П., Данышук А. Т., Дума З. В., Баскевич О. В.

Резюме. Статья посвящена разработке, научному обоснованию и апробации комплексной программы физической терапии для студентов специальной медицинской группы с учетом двигательных нарушений. В результате анализа научно-методической литературы выделены основные факторы риска возникновения плоскостопия и сколиоза среди студентов, а также причины низкой заинтересованности студентов в поддержании здорового образа жизни и занятиях физической культурой и спортом. Изучены современные методы физической терапии для студентов специальных и основных медицинских групп.

В результате собственного исследования у студентов специальной медицинской группы обнаружены субъективные признаки кардиального, гипервентиляционного, диспепсического, астено-невротического и полиартралгического синдромов. Средние значения обхвата грудной клетки были ниже по сравнению со здоровыми студентами. Исследование функционального состояния дыхательной системы показало снижение обхвата грудной клетки, показателей теста Штанге и спирометрии по сравнению со студентами основной медицинской группы. Следствием нарушения показателей внешнего дыхания стало снижение двигательных способностей студентов специальной медицинской группы проявлялось в снижении показателей физической подготовленности, что коррелирует с неудовлетворительными результатами теста Руфье, степенью оксигенации артериальной крови и низкими оценками при выполнении физических упражнений экрана функциональных движений.

Разработанная комплексная реабилитационная программа для студентов специальной медицинской группы включала изменение образа жизни, кинезитерапию с использованием функциональных аэробных тренировок и массажа, которые направлены на дифференцированную коррекцию нарушений двигательной способности, снижение влияния модифицированных факторов риска заболеваний, улучшение функционирования кардио-респираторной системы.

После использования программы физической терапии студенты определили уменьшение количества и интенсивности модифицированных факторов риска заболевания путем нормализации питания, увеличения физической активности и снижения вредных привычек; уменьшение количества жалоб. Выявлено, что у студентов установлена статистически значимая динамика роста показателя экскурсии грудной клетки. При проведении динамометрии было установлено увеличение силы мышц спины и рук. Улучшение вентиляционной функции легких проявлялось в значительном увеличении продолжительности задержки дыхания на выдохе и вдохе, а также в улучшении степени оксигенации артериальной крови. Баланс вегетативной нервной системы нормализовался.

Положительная динамика при выполнении всех упражнений экрана функционального движения и улучшение показателей теста Руфье свидетельствует об улучшении способности переносить физические нагрузки, что тесно коррелирует с улучшением функционирования кардио-респираторной системы.

Ключевые слова: студенты, специальная медицинская группа, физическая реабилитация, двигательная дееспособность.

UDC 37.011.32:371.72:616-056.2

Physical Therapy in Functional Disorders of Posture and the Foot Valve in First-Year Students

Nakonechnaya S. P., Danyshchuk A. T., Duma Z. V., Baskevich O. V.

Abstract. The article deals with the development, scientific justification and testing of a comprehensive program of physical therapy for students of a special medical group, taking into account motor impairment.

The work analyzes the scientific and methodological literature, studies modern views on the problem of the state of health of youth of Ukraine. The data on risk factors for flat feet and scoliosis as a problem of their distribution among students are highlighted. The analysis of the reasons for the low interest of students in maintaining a healthy lifestyle and physical education and sports. Studied modern methods of physical therapy for students of special and major medical groups.

Material and methods. We examined 48 first-year students of the Faculty of Biology at the age of 17.2 ± 0.6 years, who studied in special medical groups. The life style of students of a special medical group is characterized by the presence of modified risk factors for flat feet and scoliosis. Students found subjective signs of cardialgic, hyperventilation, dyspeptic, polyarthralgic, astheno-neurotic syndromes. The average chest girth values were lower compared with healthy students.

Results and discussion. Examination of the functional state of the respiratory system showed a decrease in the parameters of the Stange test and spirometry indicators compared to control analogues. A consequence of the violation of external respiration indicators was a decrease in the degree of oxygenation of arterial blood. A violation of the balance of cardiac regulation towards sympathicotonia was found. Violation of the motor capacity of students of a special medical group was manifested in lowered parameters of physical fitness, which correlates with poor results of the Ruthier test and low ratings when performing physical exercises of the functional movement screen. We developed a comprehensive rehabilitation program for special medical group students including lifestyle modification, kinesitherapy, functional aerobic training, and massage.

The program was aimed at differentiated correction of impaired motor capacity, reducing the influence of modified risk factors for diseases, improving the functioning of the cardio-respiratory and autonomic nervous systems. After using the physical therapy program, students showed a decrease in the number and intensity of modified disease risk factors by normalizing nutrition, increasing physical activity, and reducing bad habits; reduction in the number of complaints. A statistically significant growth dynamics of the chest excursion rate was determined in students.

We established an increase in the strength of the muscles of the back and arms when conducting dynamometry. Improving the ventilation function of the lungs was manifested in a significant increase in the duration of breath holding and exhalation, and an improvement in the degree of oxygenation of arterial blood. The balance of the autonomic nervous system was normalized. The ability to tolerate physical activity improved, as shown by the Ruthier test. We also revealed a decrease in the intensity of motor impairment.

Conclusion. Such dynamics positively affected the results of all exercises of the functional movement screen and the structure of its evaluation.

Keywords: students, special medical group, physical therapy, physical 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 27.07.2019 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs05.01.294
УДК 615.832.9

Панченко О. А.[1], Єрмішев О. В.[2], Заварзіна А. Р.[1,2]

ЕФЕКТИВНІСТЬ ЗАСТОСУВАННЯ ЗАГАЛЬНОЇ ЕКСТРЕМАЛЬНОЇ АЕРОКРІОТЕРАПІЇ В ЛІКУВАННІ ДИСЦИРКУЛЯТОРНОЇ ЕНЦЕФАЛОПАТІЇ

[1]ДЗ «Науково-практичний медичний реабілітаційно-діагностичний центр МОЗ України», Костянтинівка, Україна

[2]Донецький національний університет імені Василя Стуса, Вінниця, Україна

o.yermishev@donnu.edu.ua

Кріотерапія – лікування холодом; фізіотерапевтична процедура, дія якої базується на відповідних реакціях організму на переохолодженні зовнішнього (рецепторного) шару шкіри. Проводилось дослідження на базі Державної установи «Науково-практичний медичний реабілітаційно-діагностичний центр МОЗ України».

Для оцінки стану пацієнтів, які проходять курс загальної екстремальної аерокріотерапії розроблений перелік обстежень, які дозволяють отримати дані про наявність протипоказань, ступеня вираженості тієї чи іншої патології, динаміці стану кожного хворого в процесі курсу, більш докладно піде мова про функціональні дослідження як реоенцефалографія і електроенцефалографія.

До курсу загальної повітряної кріотерапії допускаються особи віком від 18 до 75 років за умови проходження обстеження з метою виключення протипоказань до даного виду лікування.

Аналіз реоенцефалографічних показників головного мозку дозволив оцінити судинний тонус, амплітуду, обсяг кровообігу випробовуваних. Проведення електроенцефалограми забезпечує якісний і кількісний аналіз функціонального стану головного мозку і його реакцій при дії подразників. Аналіз електроенцефалографії дозволив виявити частотні компоненти електроенцефалографії сигналів і визначити їх потужність в дельта, тета, альфа, бета 1 і бета 2 діапазонах. Таким чином, були виявлені домінуючі ритми (альфа і дельта) при нормальному і субдомінантному (дельта і тета) ритмах при легких і виражених дифузних змінах біоелектричної активності головного мозку.

Систематичний курсовий вплив екстремально низькою температурою на організм людини призводить до активації ряду взаємопов'язаних адаптаційно-компенсаторних механізмів, які сприяють зменшенню напруги і оптимізації функціонування систем організму шляхом зниження активності центрального, підвищення активності автономного контуру регуляції і зниження активності гуморальної ланки регуляції.

На підставі отриманих даних виявлено, що проходження загальної екстремальної аерокріотерапії у осіб з судинними розладами не веде до перенапруження гомеостатичних параметрів системи терморегуляції, кардіо-респіраторної системи, системи крові організму, що вказує на ефективність і безпеку даної методики в комплексному лікуванні. Таким чином, кріотерапія є безпечним, ефективним методом і може застосовуватися для даної категорії пацієнтів.

Ключові слова: загальна екстремальна аерокріотерапія, реоенцефалографія, електроенцефалографія, дисциркуляторна енцефалопатія.

Зв'язок роботи з науковими роботами, планами, темами. Стаття є фрагментом науково-дослідної роботи «Розробка безпечних методик екстремальної кріотерапії в клінічній практиці», № держ. реєстрації 0111U005113.

Вступ. Вплив холоду на організм людини з лікувальною метою має багатовікову історію. Лікарі різних народів протягом століть використовували цілющі властивості холоду для загартовування, лікування різних недуг, знеболювання, зняття запальних реакцій, відновлення бадьорості духу [1, 2].

Застосування екстремально низьких температур значно розширило можливості традиційних методів лікування, а в деяких випадках навіть перевершує їх за своєю ефективністю.

На теперішній час інтерес до кріотерапії організму залишається високим, даний метод отримав визнання і поширення в різних областях медицини внаслідок виключної клінічної ефективності методу.

Клінічні та експериментальні дані останніх років показали, що вплив екстремально низьких температур має високий терапевтичний ефект при лікуванні багатьох захворювань [3, 4, 5, 7]. Цей факт пояснює потребу кріотерапії в багатьох академічних і реабілітаційних клініках, ревматологічних центрах, а також спортивно-медичних установах Європи [6, 8]. В останні роки в державних медичних установах України також широко застосовується кріотерапія, яка проводиться в спеціальних камерах або саунах.

Медична кріологія – одна з актуальних і перспективних напрямків медичної науки і практики. Теоретичні та експериментальні аспекти даного наукового напрямку носять інтердисциплінарний характер, в зв'язку з чим потрібні зусилля вчених як фундаментальних, так і прикладних наук [8, 9].

Кріотерапія (лікування холодом) – фізіотерапевтична процедура, дія якої базується на відповідних реакціях організму на переохолодженні зовнішнього (рецепторного) шару шкіри.

Мета дослідження – оцінити ефективність методу загальної екстремальної аерокріотерапії (ЗЕАКТ) в лікуванні пацієнтів з дисциркуляторною енцефалопатією (ДЕ) за допомогою функціональних досліджень.

Матеріал та методи дослідження. У дослідженні взяли участь 179 осіб з дисциркуляторною енцефалопатією (I 67.2, I67.4, G93,4 по МКБ-10). Дослідженню підлягали 72 чоловіка (40,2 %) у середньому віці 53±1,8 роки, та 107 жінок (59,8 %) у середньому віці 52±1,6, роки, які пройшли курс ЗЕАКТ (**табл. 1**).

Таблиця 1 – Характеристика обстежуваного контингенту

Стать	Вік, років (Me±m)	Кількість обстежених, n	Кількість сеансів ЗЕАКТ, n
Чоловіки	53±1,8	72	1656
Жінки	52±1,6	107	2461
Загальна кількість, n		179	4117

Дослідження виконані з дотриманням основних положень «Правил етичних принципів проведення наукових медико-біологічних 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. Всі учасники проекту підписували форму «Добровільної інформованої згоди на участь у дослідженні».

Проводилось дослідження на базі Державної установи «Науково-практичний медичний реабілітаційно-діагностичний центр МОЗ України». Відповідно до мети дослідження проводився аналіз впливу екстремально низької температури на людину в умовах кріокамери для загальної екстремальної аерокріотерапії «Cryo Therapy Chamber» Zimmer Midizin Systeme (-110ºС), (Німеччина). Процедури проводилися за методикою О. А. Панченко: тривалість перебування пацієнта в передкамері (-60ºС) перед входом в основну камеру (-110ºС) 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 [9].

Для оцінки стану пацієнтів, які проходять курс ЗЕАКТ розроблений перелік обстежень, які дозволяють отримати дані про наявність протипоказань, ступеня вираженості тієї чи іншої патології, динаміці стану кожного хворого в процесі курсу, більш докладно піде мова про функціональні дослідження – як реоенцефалографія і електроенцефалографія. В курс загальної повітряної кріотерапії допускаються особи віком від 18 до 75 років за умови проходження обстеження з метою виключення протипоказань до даного виду лікування. В рамках дослідження механізмів впливу ЗЕАКТ на судинну систему проводилося реоенцефалографічне дослідження (РЕГ).

РЕГ – це неінвазивний метод функціональної діагностики. За допомогою якого здійснюється вимірювання опору тканин голови електричного струму. Всім відомо, що кров є електролітом. Коли судина мозку наповнюється кров'ю, значення електричного опору тканин знижуються, саме це і реєструє прилад. Потім, уже на підставі швидкості зміни опору, роблять висновки про швидкість течії крові в тій чи іншій судині.

При кількісному аналізі реограми враховували такі показники: частота серцевих скорочень (ЧСС), амплітуду систолічної хвилі, амплітуду інцизури, амплітуду діастолічної хвилі, амплітуду швидкого кровонаповнення, амплітуду реограми в кінці систоли, амплітуду першої похідної, реографічний систолічний індекс, наведений до імпедансу, амплітудно частотний показник, показник відносного тонусу артерій, систолічний об'єм кровообігу, хвилинний обсяг кровообігу. Аналіз реоенцефалографічних показників головного мозку дозволив оцінити судинний тонус, амплітуду, обсяг кровообігу випробовуваних.

РЕГ реєстрували на реографічному комплексі РЕОКОМ (Україна). Під час обстеження пацієнт повинен сидіти в зручному кріслі, розслаблений. Реєстрацію проводили правої та лівої півкулі при фронтомастоідальному (FM) і окціпіто-мастоідальному (OM) розташуванні електродів. Між шкірою і електродами наносили гель для кращого проведення високочастотного струму. Реограма при фронто-мастоідальному відведенні характеризувала стан судин в басейні внутрішньої сонної артерії, а при окціпітомастоідальному відведенні отримували інформацію про стан судин вертебробазилярного басейну.

Електроенцефалографією (ЕЕГ) називають метод дослідження роботи головного мозку, що базується на реєстрації електричних імпульсів, що виходять від його окремих зон і областей. Проведення електроенцефалограми дає змогу встановити якісний і кількісний аналіз функціонального стану головного мозку і його реакцій при дії подразників.

ЕЕГ проводилась на 24-х канальному електроенцефалографі «BRAINTEST» (Україна), з проведенням

стандартних функціональних проб з комп'ютерною обробкою даних і аналізом параметрів ЕЕГ з використанням кодуючих таблиць. При обстеженні пацієнт сидить в зручному кріслі в звукоізольованому приміщенні, розслаблений з закритими очима (стан пасивного неспання). Для проведення ЕЕГ на голові пацієнта за допомогою спеціального шолома накладаються електроди за міжнародною системою 10-20, в 21 стандартному відведенні Fp1, Fpz, Fp2, F7, F3, Fz, F4, F8, T3, C3, Cz, C4, T4, T5 , P3, Pz, P4, T6, O1, Oz, O2, референтний електрод розміщений на мочці вуха з кожного боку. Частота квантування дорівнює 1000 Гц. Реєстрували 3-х хвилинний фоновий запис електроенцефалограми, пробу з закритими і відкритими очима, рахунок в розумі, гіпервентиляцію.

Статистичну обробку отриманих результатів проводили з використанням програмного забезпечення IBM SPSS Statistics v.20.0.

Результати дослідження. На початку лікування у пацієнтів з ДЕ домінували цефалічний, вестибуло-атактичний синдром та конгітивні порушення. Пацієнти скаржилися на головний біль різної локалізації, запаморочення, розлади пам'яті, уваги, зниження працездатності, підвищену стомлюваність, порушення сну, хиткість при ходьбі.

У неврологічному статусі у пацієнтів виявлялася мікроосередкова симптоматика у вигляді асиметрії мімічної мускулатури, сухожильної анізорефлексії, окорухових порушень, невпевненості при виконанні координаторних проб, появи субкортикальних рефлексів, патологічних стопних знаків.

Після курсу лікування у пацієнтів з ДЕ регресував цефалічний синдром, зменшилася вираженість вестибуло-атактичного синдрому і когнітивних порушень, покращилися адаптаційно-компенсаторні можливості організму, стійкість головного мозку до хронічної ішемії.

У 179 пацієнтів (100%) із судинною патологією показники РЕГ після лікування значимо покращились: збільшилося пульсове кровонаповнення (підвищення реографічного індексу); зменшився судинний тонус і опір (зниження дикротичного індексу; прискорення періоду повільного наповнення); покращився венозний відтік (зниження діастолічного індексу); зменшилася міжпівкульна асиметрія (зниження коефіцієнта асиметрії) (**табл. 2**). Число пацієнтів з нормотонічним типом РЕГ збільшилася на 10,6%, а з порушенням венозного відтоку зменшилася на 9,2% [10].

Таблиця 2 – Показники реоенцефалографії до і після лікування

Показники	До лікування	Після лікування
Реографічний індекс	1,079±0,013	1,180±0,951*
Дикротичний індекс	58,02±1,718	57,71±1,490*
Діастолічний індекс	67,42±1,148	66,11±1,396*
Коефіцієнт асиметрії	16,11±0,156	15,86±0,153

Примітка: * - відмінності статистично значущі між показниками першого та останнього днів лікування $p < 0,05$.

Аналіз ЕЕГ дозволив виявити частотні компоненти ЕЕГ сигналів і визначити їх потужність в дельта, тета, альфа, бета 1 і бета 2 діапазонах. Таким чином, були виявлені домінуючі ритми (альфа і дельта) при нормальній і субдомінантному (дельта і тета) ритмів при легких і виражених дифузних змінах біоелектричної активності головного мозку. Спочатку у пацієнтів з ДЕ реєструвалися на ЕЕГ легкі дифузні зміни біоелектричної активності головного мозку в 114 осіб (63,6%), виражені дифузні зміни біоелектричної активності головного мозку у 49 осіб (27,4%), нормальна біоелектрична активність головного мозку виявлена у 16 осіб (8,9%).

Після курсу лікування частота виявлення нормальної біоелектричної активності головного мозку ЕЕГ у пацієнтів з ДЕ збільшилася до 52 осіб або 29% ($p<0,05$). Відзначається зменшення числа пацієнтів, у яких виявилися легкі дифузні зміни біоелектричної активності головного мозку до 88 осіб або 49,2% ($p<0,05$) і виражені дифузні зміни біоелектричної активності головного мозку у 39 осіб або 21,8% ($p<0,05$). Оцінка процесів синхронізації ЕЕГ-ритмів, що відображають стан функціональних зв'язків між різними частинами мозку, дала можливість зареєструвати ознаки оптимізації функціонального стану центральної нервової системи у вигляді збільшення частоти нормальних варіантів синхронізації ритмів ЕЕГ.

Обговорення отриманих результатів. За допомогою функціональних досліджень як реоенцефалографія та електроенцефалографія наведена безпечність та користь методу загальної екстремальної аерокріотерапії в лікуванні пацієнтів з дисциркуляторною енцефалопатією.

У осіб з ДЕ після курсу ЗЕАКТ показники РЕГ - амплітуда систолічної хвилі в обох сегментах мозку стала вище за рахунок поліпшення наповнення, симетрично знижувалася амплітуда першої похідної і систолічний індекс, вказує на зниження напруги судинної стінки. Також спостерігалося підвищення хвилинного об'єму кровообігу.

При оцінці процесів синхронізації ЕЕГ-ритмів, що відображають стан функціональних зв'язків між різними частинами мозку, зареєстровані ознаки оптимізації функціонального стану центральної нервової системи у вигляді збільшення частоти нормальних варіантів синхронізації ритмів ЕЕГ. Після курсу лікування відзначається зменшення числа пацієнтів, у яких виявилися легкі дифузні зміни біоелектричної активності головного мозку.

Висновки. Систематичний курсовий вплив екстремально низькою температурою на організм людини призводить до активації ряду взаємопов'язаних адаптаційно-компенсаторних механізмів, які сприяють зменшенню напруги і оптимізації функціонування

систем організму шляхом зниження активності центрального, підвищення активності автономного контуру регуляції і зниження активності гуморальної ланки регуляції.

Після курсу лікування у пацієнтів з ДЕ регресував цефалічний синдром, зменшилася вираженість вестибуло-атактичного синдрому і когнітивних порушень, покращилися адаптаційно-компенсаторні можливості організму, стійкість головного мозку до хронічної ішемії.

Показники РЕГ після лікування значимо покращилися: збільшилося пульсове кровонаповнення, зменшився судинний тонус і опір, покращився венозний відтік, зменшилася міжпівкульна асиметрія.

Після курсу лікування частота виявлення нормальної біоелектричної активності головного мозку ЕЕГ у пацієнтів з ДЕ збільшилася. Відзначається зменшення числа пацієнтів, у яких виявилися легкі і виражені дифузні зміни біоелектричної активності головного мозку.

На підставі отриманих даних виявлено, що проходження ЗЕАКТ у осіб з судинними розладами не тягне до перенапруження гомеостатичних параметрів системи терморегуляції, кардіо-респіраторної системи, системи крові організму, що вказує на ефективність і безпеку даної методики в комплексному лікуванні. Таким чином, кріотерапія є безпечним, ефективним методом і може застосовуватися для даної категорії пацієнтів.

Перспективи подальших досліджень. Надалі планується продовжувати на доказовому рівні оцінювати ефективність застосування методу кріотерапії при дисциркуляторній енцефалопатії та захворюваннях серцево-судинної системи для підвищення ефективності реабілітаційного процесу.

References

1. Antonova VO. Patient's psychophysiological conditions estimation under influence of ultralow temperatures. *Pitannya eksperimental'noï ta klinichnoï medicini.* Donec'k: Donec'kij nacional'nij medichnij 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'noï ta klinichnoï medicini.* Donec'k: Donec'kij nacional'nij medichnij universitet imeni M Gor'kogo, 2011; 1(15): 75-81. [Russian]
3. 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
4. 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
5. 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
6. Guillot X, Tordi N, Mourot 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
7. Stanek A, Sieroń-Stołtny K, Romuk E, Cholewka A, Wielkoszyński T, Cieślar 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.
8. Sieron A, Cieslar G, Stanek A, Eds. *Cryotherapy. Theoretical bases, biological effects, clinical applications*. Alfamedica press; 2010. 158 s. [Polish]
9. *Patent 91816 Ukraine*, MPK A61B 5/00 (2014.01). Sposib provedennya zagalnoYi povItryanoYi krIoterapIYi za metodikoyu Panchenka OA / Panchenko OA (UA). № u201403031; zayavl. 25.03.2014; opubl. 10.07.14, Byul. № 13. 5 s. [Ukrainian]
10. Panchenko OA. Methodology of Cryotherapy Use in Medical Practice. *Probl Cryobiol Cryomed.* 2019; 29(2): 137-47. DOI: 10.15407/cryo29.02.137

УДК 615.832.9

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ ОБЩЕЙ ЭКСТРЕМАЛЬНОЙ АЭРОКРИОТЕРАПИИ В ЛЕЧЕНИИ ДИСЦИРКУЛЯТОРНОЙ ЭНЦЕФАЛОПАТИИ

Панченко О. А., Ермишев О. В., Заварзина А. Р.

Резюме. Криотерапия – лечение холодом; физиотерапевтическая процедура, действие которой основано на ответных реакциях организма на переохлаждение внешнего (рецепторного) слоя кожи. Проводилось исследование на базе Государственного учреждения «Научно-практический медицинский реабилитационно-диагностический центр МОЗ Украины». Для оценки состояния пациентов, проходящих курс общей экстремальной аэрокриотерапии разработан перечень обследований, которые позволяют получить данные о наличии противопоказаний, степени выраженности той или иной патологии, динамики состояния каждого

больного в процессе курса, более подробно пойдет речь о функциональные исследования как реоэнцефалография и электроэнцефалография. В курс общей воздушной криотерапии допускаются лица в возрасте от 18 до 75 лет при условии прохождения обследования с целью исключения противопоказаний к данному виду лечения. Анализ реоенцефалографичних показателей головного мозга позволил оценить сосудистый тонус, амплитуду, объем кровообращения испытуемых. Проведение электроэнцефалограммы обеспечивает качественный и количественный анализ функционального состояния головного мозга и его реакций при действии раздражителей. Анализ электроэнцефалографии позволил выявить частотные компоненты электроэнцефалографии сигналов и определить их мощность в дельта, тета, альфа, бета 1 и бета 2 диапазонах. Таким образом, были обнаружены доминирующие ритмы (альфа и дельта) при нормальном и субдоминантном (дельта и тета) ритмах при легких и выраженных диффузных изменениях биоэлектрической активности головного мозга. Систематическое курсовое влияние экстремально низкой температуры на организм человека приводит к активации ряда взаимосвязанных адаптационно-компенсаторных механизмов, которые способствуют уменьшению напряжения и оптимизации функционирования систем организма путем снижения активности центрального, повышения активности автономного контура регуляции и снижения активности гуморального звена регуляции. На основании полученных данных выявлено, что прохождение общей экстремальной аэрокриотерапии лицами с сосудистыми расстройствами не ведет к перенапряжению гомеостатических параметров системы терморегуляции, кардио-респираторной системы, системы крови организма, что указывает на эффективность и безопасность данной методики в комплексном лечении. Таким образом, криотерапия является безопасным, эффективным методом и может применяться для данной категории пациентов.

Ключевые слова: общая экстремальная аэрокриотерапия, реоэнцефалография, электроэнцефалография, дисциркуляторная энцефалопатия.

UDC 615.832.9

Effectiveness of the Application of General Extreme Aerocryotherapy in Treatment of Dyscirculatory Encephalopathy

Panchenko O. A., Ermishev O. V., Zavarzina A. R.

Abstract. Cryotherapy is the treatment with cold; physiotherapeutic procedure, the action of which is based on the response of the body to hypothermia of the outer (receptor) layer of the skin. A study was conducted on the basis of the State institution "Scientific and Practical Medical Rehabilitation and Diagnostic Center of the Ministry of Health of Ukraine". To assess the condition of patients undergoing the general extreme aerocryotherapy course, a list of examinations was developed. They allowed obtaining data on the presence of contraindications, the severity of a particular pathology, the dynamics of the condition of each patient during the course, more about functional studies like rheoencephalography and electroencephalography.

Material and methods. Persons aged from 18 to 75 years were admitted to the course of general air cryotherapy, provided they underwent examinations in order to exclude contraindications to this type of treatment.

Results and discussion. The analysis of rheoencephalographic parameters of the brain allowed us to evaluate vascular tone, amplitude, and blood circulation of the subjects. Conducting an electroencephalogram indicated a qualitative and quantitative analysis of the functional state of the brain and its reactions under the action of stimuli. Electroencephalography analysis revealed the frequency components of the electroencephalography signals and determined their power in the delta, theta, alpha, beta 1 and beta 2 ranges. Thus, dominant rhythms (alpha and delta) were detected with normal and subdominant (delta and theta) rhythms in lungs and pronounced. A systematic course of exposure to an extremely low temperature on the human body led to the activation of a number of interconnected adaptive-compensatory mechanisms that helped reduce stress and optimize the functioning of body systems by decreasing the activity of the central one, increasing the activity of the autonomous regulation loop and reducing the activity of the humoral regulation link.

Conclusion. The obtained data showed that the passage of general extreme aerocryotherapy in people with vascular disorders did not lead to overstrain of the homeostatic parameters of the thermoregulation system, cardiorespiratory system, and the blood system of the body, which indicated the effectiveness and safety of this technique in complex treatment. Thus, cryotherapy is a safe, effective method and can be used for this category of patients.

Keywords: general extreme aerocryotherapy, rheoencephalography, electroencephalography, discirculatory encephalopathy.

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 04.08.2019 р.
Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

ДИСКУСІЇ

DOI: 10.26693/jmbs05.01.299
УДК 612.017.1–085

Жданюк Ю. И., Такташов Г. С., Гомозова Е. А., Грона Н. В., Супрун А. А.

КЛИНИЧЕСКИЕ И ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ВТОРИЧНОГО ИММУНОДЕФИЦИТА У ЖИТЕЛЕЙ ДОНЕЦКОЙ ОБЛАСТИ, ВЫНУЖДЕННО ПЕРЕСЕЛЕННЫХ ИЗ ЗОНЫ ВОЕННЫХ ДЕЙСТВИЙ

Донецкий национальный медицинский университет, Лиман, Украина

zhdan.yury@gmail.com

В обследовании приняли участие 57 человек (36 женщин и 21 мужчина в возрасте от 29 до 56 лет), переселенных из зоны проведения АТО в Донецкой области, обратившиеся к врачу – клиническому иммунологу с симптомами заболеваний, которые начали проявляться после перенесенного стресса из–за пребывания в зоне военных действий в период с лета 2014 до весны 2015 года. Больные жаловались на частые рецидивирующие респираторные заболевания и болезни ЛОР–органов, пиогенные поражения кожи, длительное рецидивирующее течение герпетической инфекции, лимфоаденопатию, длительную лихорадку неясного генеза, их беспокоили синдром хронической усталости, признаки нарушений функций центральной нервной системы.

Длительность симптомов – 1–3 года, до начала военных действий подобные симптомы не беспокоили. Всем больным было проведено иммунологическое обследование с определением субпопуляций лимфоцитов и всех фракций иммуноглобулинов. У всех больных выявлено достоверное (P<0,05) по сравнению с нормальными показателями снижение Т–лимфоцитов (CD3+), Т–хелперов (CD4+) и натуральных киллеров (CD16+). Снижение CD3+ и CD4+ было особенно выраженным у больных с часто рецидивирующими (3–6 раз в год) вирусными инфекциями (18 больных), но разница с показателями в общей группе пациентов было статистически недостоверной (P>0,05). У пациентов с пиодермиями и рецидивирующими воспалительными заболеваниями ЛОР–органов (27 больных) также отмечалось снижение В–лимфоцитов (CD20+), однако по сравнению с остальными пациентами это снижение было статистически недостоверным (P>0,05). Уровни иммуноглобулинов классов М, А, G у больных изменялись в зависимости от стадий воспалительного процесса и нормализовались при ремиссии. При этом достоверным (P<0,01) было только повышение иммуноглобулина М в острый период.

Снижение Т–клеточного иммунитета чаще приводило к развитию рецидивирующих вирусных инфекций, а В–клеточного (гуморального) иммунитета – к развитию хронических пиогенных (бактериальных, кокковых) воспалительных заболеваний кожи и слизистых ЛОР–органов.

Ключевые слова: вторичный иммунодефицит, вынужденно переселенные жители.

Связь работы с научными программами, планами и темами. Работа выполнена по инициативному плану.

Введение. Военные действия в зоне проведения антитеррористической операции (АТО) на юго–востоке Украины и возникшие в их результате политические, экономические и социальные последствия крайне негативно отразились на состоянии здоровья жителей Донецкой области. Особенно пострадали люди, оказавшиеся непосредственно в зоне боевых действий, вынужденные покинуть свое место жительства и переселиться на территорию, контролируемую законной украинской властью. Лидируют по количеству переселенцев

Донецкая, Луганская, Запорожская, Харьковская, Киевская и Днепропетровская области. По состоянию на 11 сентября 2018 года в Украине на учете находились 1 млн. 592 тыс. 430 внутренних переселенцев из Донбасса и Крыма. Военные действия и вынужденный переезд ассоциирован для многих из них с рядом психотравмирующих событий.

У вынужденно переселенных лиц, подвергшихся длительному стрессу, развились различные заболевания. Наиболее часто отмечены расстройства нервной системы и желудочно–кишечного тракта, эндокринные нарушения, гипертоническая болезнь. Среди всех негативных последствий стрессирующего воздействия обстоятельств вооруженного конфликта на востоке Украины и последующей вынужденной эвакуации следует особо выделить развитие вторичного иммунодефицита (ВИД). У части пациентов стрессорная иммунная недостаточность протекает в латентном субклиническом виде, имеет обратимый характер и компенсируется после реабилитационных мероприятий. В то же время, значительная часть пациентов отмечает стойкие декомпенсированные нарушения иммунной системы с развитием патологических явлений, которые требуют не только проведения лечения у врачей различного профиля, но и обязательно иммунокоррекции, что вынуждает их обращаться к специалисту – клиническому иммунологу [1, 2].

Цель исследования. Изучить и проанализировать нарушение функции иммунной системы и клинические проявления ВИД у лиц, подвергшихся длительному стрессу во время проведения военных действий и вынужденной эвакуации из зоны проведения АТО в Донецкой области.

Материал и методы исследования. Обследованы 57 человек (36 женщин и 21 мужчина в возрасте от 29 до 56 лет), переселенных из зоны проведения АТО в Донецкой области, обратившиеся к врачу – клиническому иммунологу с симптомами заболеваний, которые начали проявляться после перенесенного стресса из–за пребывания в зоне военных действий в период с лета 2014 до весны 2015 года.

Больные жаловались на:

- частые рецидивирующие респираторные заболевания,
- болезни ЛОР–органов (особенно придаточных пазух носа),
- пиогенные поражения кожи (фурункулез, стрепто– и стафилодермию),
- рецидивирующее, длительное течение герпетической инфекции (вызываемой Herpes simplex 1 и 2 типов),
- лимфоаденопатию,
- длительную (до нескольких месяцев) лихорадку неясного генеза,
- проявления синдрома хронической усталости.

Все больные имели признаки нарушений функции центральной нервной системы: чувство тревожности, депрессию, снижение работоспособности и когнитивных функций, головные боли различной интенсивности и продолжительности, нарушение сна, у некоторых – бессонница, снижение памяти и концентрации внимания. Длительность симптомов – 1–3 года, до начала военных действий подобные симптомы не беспокоили. Течение заболеваний преимущественно упорное, длительное, часто рефрактерное к проводимой антибактериальной и противовирусной терапии; нервно–психические расстройства имели тенденцию к прогрессированию.

Для подтверждения диагноза иммунодефицита всем больным было проведено иммунологическое обследование с определением субпопуляций лимфоцитов и всех фракций иммуноглобулинов. В качестве нормы были использованы показатели ранее обследованных 42 здоровых лиц.

Исследование проведено в соответствии с основными биоэтическими нормами Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации об этических принципах проведения научно–медицинских исследований (2000) с поправками (2008), Универсальной декларации по биоэтике и правам человека (1997), Конвенции Совета Европы по правам человека и биомедицине (1997). Письменное информированное согласие на сбор и обработку результатов исследований было получено у каждого пациента и приняты все меры для обеспечения анонимности пациентов.

Статистическая обработка результатов исследований проведена с применением пакета прикладных программ "MedStat". Учитывая, что характер распределения полученных данных был близок к нормальному, при их оценке использовались параметрические критерии, при этом статистически достоверными считались различия при $P<0,05$.

Результаты исследования. В результате проведенных исследований у всех больных выявлено достоверное ($P<0,05$) по сравнению с нормальными показателями снижение Т–лимфоцитов (CD3+) и Т–хелперов (CD4+), а также натуральных киллеров (CD16+) (**табл. 1**).

Снижение CD3+ и CD4+ было особенно выраженным у больных с часто рецидивирующими (3–6 раз в год) вирусными инфекциями (18 больных), но разница с показателями в общей группе пациентов было статистически недостоверной (**табл. 2**).

У пациентов с пиодермиями и рецидивирующими воспалительными заболеваниями ЛОР–органов (27 больных) также отмечалось снижение

В–лимфоцитов (CD20+), однако по сравнению с остальными пациентами это снижение было статистически недостоверным (P>0,05).

Среди больных с острым периодом воспалительных процессов (29 человек) уровень иммуноглобулина класса М был достоверно (P<0,01) повышен по сравнению с нормой. После проведенного лечения у них и у больных в стадии ремиссии уровень иммуноглобулина М не превышал нормальных показателей. Уровни иммуноглобулинов G и А колебались в зависимости от стадии и остроты воспаления, однако в общей группе изменения их были недостоверными (**табл. 3**).

Обсуждение полученных результатов. Как видно из результатов проведенных исследований, лабораторно более значимым и клинически более манифестным было достоверное (P<0,05) снижение Т–клеточного иммунитета, который наблюдался у всех пациентов. В–клеточный иммунодефицит был менее выраженным, статистически недостоверным (P>0,05) и отмечался только у 47,4 %, при этом степень снижения его лабораторных показателей была значительно меньше, чем Т–клеточного.

Результаты клинических наблюдений и лабораторных анализов свидетельствуют о том, что снижение Т–клеточного иммунитета чаще приводило к развитию рецидивирующих вирусных инфекций, а В–клеточного (гуморального) иммунитета – к развитию хронических пиогенных (бактериальных, кокковых) воспалительных заболеваний кожи и слизистых ЛОР–органов.

Таблица 1 – Изменение показателей иммунитета у лиц, переселенных из зоны АТО

Показатели иммунитета	Единицы измерения	Пациенты, переселенные из зоны АТО (57 человек)	Здоровые лица (42 человека)	Достоверность различий
Т–лимфоциты (CD3+)	%	58 ± 8,4	74 ± 6,2	P<0,05
	x 10^9/л	1,2 ± 0,26	1,8 ± 0,16	P<0,05
Т–хелперы (CD4+)	%	28 ± 5,2	45 ± 6,4	P<0,05
	x 10^9/л	0,7 ± 0,18	1,2 ± 0,11	P<0,05
Натуральные Киллерные клетки (CD16+)	%	8 ± 2,6	14 ± 4,3	P<0,05
	x 10^9/л	0,26 ± 0,07	0,38 ± 0,09	P<0,05
В–лимфоциты (CD20+)	%	11 ± 2,4	16 ± 3,2	P>0,05
	x 10^9/л	0,24 ± 0,08	0,34 ± 0,07	P>0,05

Таблица 2 – Изменение показателей иммунитета у больных, переселенных из зоны АТО, с часто рецидивирующими вирусными инфекциями

Показатели иммунитета	Единицы измерения	Пациенты с рецидивирующими вирусными инфекциями (18 человек)	Общая группа пациентов, переселенных из зоны АТО (57 человек)	Достоверность различий
Т–лимфоциты (CD3+)	%	52 ± 6,7	58 ± 8,4	P>0,05
	x 10^9/л	0,9 ± 0,31	1,2 ± 0,26	P>0,05
Т–хелперы (CD4+)	%	27 ± 4,6	28 ± 5,2	P>0,05
	x 10^9/л	0,5 ± 0,14	0,7 ± 0,18	P>0,05

Таблица 3 – Уровни фракций иммуноглобулинов у пациентов, переселенных из зоны АТО, в острый период заболевания

Уровень иммуноглобулинов	Пациенты в острый период воспаления (29 человек)	Здоровые лица (42 человека)	Достоверность различий
Иммуноглобулин М, г/л	3,9 ± 0,83	1,8 ± 0,42	P<0,01
Иммуноглобулин А, г/л	2,8 ± 0,41	2,2 ± 0,34	P>0,05
Иммуноглобулин G, г/л	16,1 ± 2,62	12,2 ± 3,62	P>0,05

Следует отметить, что синдром хронической усталости в настоящее время рассматривается как один из вариантов клинических проявлений нейроинфекций, вызванных нейротропными герпес–вирусами, в первую очередь, цитомегаловирусом, вирусом Эпштейна–Барр и герпес–вирусом 6 типа [3, 4]. Учитывая, что Т–клеточный иммунодефицит приводит к активации хронических вирусных инфекций, можно считать, что у части пациентов – вынужденных переселенцев синдром хронической усталости развился вследствие активации и патогенного воздействия нейротропных вирусов на фоне установленного Т–клеточного иммунодефицита. Детальное изучение именно этого явления целью представленной работы не являлось и ему будет посвящено отдельное исследование.

Выводы

1. У лиц, переселенных из зоны проведения АТО в Донецкой области, отмечались клинические и иммунологические признаки ВИД, развившегося вследствие стрессорного воздействия обстоятельств вооруженного конфликта на юго–востоке Украины и вынужденного переселения.
2. У всех больных отмечено достоверное (P<0,05) снижение показателей Т–клеточного иммунитета: Т–лимфоцитов (CD3+), Т–хелперов (CD4+), натуральных киллеров (CD16+),

3. У 47,4 % пациентов выявлено также снижение В–лимфоцитов (CD20+), которое было статистически недостоверным (P>0,05).
4. Уровни иммуноглобулинов классов М, А, G у больных подвергались изменениям в зависимости от стадий воспалительного процесса и нормализовались при ремиссии. При этом достоверным (P<0,01) было только повышение иммуноглобулина М в острый период.
5. Снижение Т–клеточного иммунитета чаще приводило к развитию рецидивирующих вирусных инфекций, а В–клеточного (гуморального) иммунитета – к развитию хронических пиогенных (бактериальных, кокковых) воспалительных заболеваний кожи и слизистых ЛОР–органов.

Перспективы дальнейших исследований. Учитывая актуальность изучения нарушений психосоматического состояния и необходимость лечения и реабилитации лиц, подвергшихся воздействию патогенных факторов в условиях военных действий на юго–востоке Украины, научные исследования в этом направлении будут продолжены.

References

1. Johnstone SE, Baylin SB. Stress and the epigenetic landscape: a link to the pathobiology of human diseases? *Nat Rev Genet*. 2010; 11: 806–12. PMID: 20921961. PMCID: PMC3148009. doi: 10.1038/nrg2881
2. Rentscher KE, Carroll JE, Repetti RL, Cole SW, Reynolds BM, Robles TF. Chronic stress exposure and daily stress appraisals relate to biological aging marker. *Psychoneuroendocrinology*. 2018; 7(102): 139–48. PMID: 30557761. doi: 10.1016/j.psyneuen.2018.12.006
3. Caserta MT. Human Herpesvirus 6 Infection of the Central Nervous System. *Curr Infect Dis Rep*. 2004; 6(4): 316–21. PMID: 15265461. doi: 10.1007/s11908–004–0054–x
4. Shymkiv OD. Gerpetychne urazhennya nervovoyi systemy [Herpetic lesions of the nervous system]. *Zdorov'ya Ukrainy*. 2018; 11–12: 28–30. [Ukrainian]

УДК 612.017.1–085

КЛІНІЧНІ ТА ІМУНОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ВТОРИННОГО ІМУНОДЕФІЦИТУ У МЕШКАНЦІВ ДОНЕЦЬКОЇ ОБЛАСТІ, ВИМУШЕНО ПЕРЕМІЩЕНИХ ІЗ ЗОНИ ВІЙСЬКОВИХ ДІЙ

Жданюк Ю. І., Такташов Г. С., Гомозова О. А., Грона Н. В., Супрун О. О.

Резюме. В дослідженні прийняли участь 57 осіб (36 жінок і 21 чоловік у віці від 29 до 56 років), переміщених із зони проведення АТО в Донецькій області, звернувшихся до лікаря – клінічного імунолога з симптомами захворювань, які почали проявлятися після перенесеного стресу внаслідок пребування в зоні військових дій в період з літа 2014 до весни 2015 року. Хворі скаржились на часті рецидивуючі респіраторні захворювання і хвороби ЛОР–органів, піогенні ураження шкіри, тривалий рецидивируючий перебіг герпетичної инфекції, лімфоаденопатію, тривалу лихоманку неясного генезу, їх непокоїли синдром хронічної втоми, ознаки порушень функцій центральної нервової системи. Тривалість симптомов – 1–3 роки, до початку військових дій подібні симптоми не турбували. Усім хворим було проведено імунологічне обстеження з визначенням субпопуляцій лімфоцитів і усіх фракцій імуноглобулінів. В усіх хворих виявлено вірогідне (P<0,05) із зрівнянням з нормальними показниками зниження Т–лімфоцитів (CD3+), Т–хелперів (CD4+) і натуральних кілерів (CD16+). Зниження CD3+ і CD4+ було особливо вираженим у хворих з часто рецидивуючими (3–6 раз на рік) вірусними інфекціями (18 хворих), але різниця з показниками в загальній групі пацієнтов була статистично невірогідною (P>0,05). У пацієнтів с піодерміями и рецидивуючими запальними захворюваннями ЛОР–органів (27 хворих) також відмічалось зниження В–лімфоцитів (CD20+), однак із зрівнянням з рештою пацієнтів це зниження було статистично невірогідним (P>0,05). Рівні імуноглобулінів класів М, А, G у хворих змінювались в залежності від стадій запального процесу і нормалізувались при ремісії. При цьому вірогідним (P<0,01) було тільки підвищенння імуноглобуліну М у гострий період. Зниження Т–клітинного імунітету частіше приводило до розвитку рецидивуючих вірусних інфекцій, а В–клітинного (гуморального) імунітету – до розвитку хронічних піогених (бактеріальних, коккових) запальних захворювань шкіри і слизових ЛОР–органів.

Ключові слова: вторинний імунодефіцит, вимушено переміщені мешканці.

UDC 612.017.1–085

Clinical and Immunological Features of Secondary Immunodeficiency in the Forced Inhabitants of Donetsk Region Displaced from the Military Operations Area

Zhdanyuk Yu., Taktashov G., Gomozova E., Grona N., Suprun A.

Abstract. *The purpose of the study* was to analyze the impaired function of the immune system and the clinical manifestations of secondary immunodeficiency in people exposed to prolonged stress during the hostilities and forced evacuation from the Anti–Terrorist Operation Zone in the Donetsk region.

Material and methods. 57 people (36 women and 21 men aged from 29 to 56 years) displaced from the anti–terrorist operation zone in Donetsk region were observed and examined when they came to the doctor, a clinical immunologist, with the symptoms of the diseases that began to appear after the stress due to their stay in the war zone from the summer of 2014 to the spring of 2015.

Results and discussion. The patients were bothered by frequent recurrent respiratory diseases and otorhinolaryngical disorders, pyogenic skin lesions, a long recurrent course of herpes infection, lymphadenopathy, and prolonged fever of unknown origin, chronic fatigue syndrome and the signs of impaired central nervous system function. The duration of the symptoms lasted from 1 to 3 years. These symptoms didn't bother them before the outbreak of war acts. All patients underwent immunological examination with the determination of subpopulations of lymphocytes and all fractions of immunoglobulins. All patients showed a significant ($P<0.05$) decrease in comparison with normal values of T–lymphocytes (CD3+), T–helpers (CD4+) and natural killers (CD16+). The decrease in CD3+ and CD4+ was especially pronounced in the patients with frequently recurring (3–6 times a year) viral infections (18 patients), but the difference with the indicators in the general group of patients was statistically unreliable ($P>0.05$). The patients with pyoderma and recurrent inflammatory diseases of otorhinolaryngical organs (27 patients) also showed a decrease in B–lymphocytes (CD20+). However, compared with other patients, this decrease was statistically unreliable ($P>0.05$). The levels of immunoglobulins of classes M, A, G in the patients changed depending on the stages of the inflammatory process and normalized in remission. At the same time, only an increase in immunoglobulin M in the acute period was significant ($P<0.01$). Decreased T–cell immunity often led to the development of recurrent viral infections, and B–cell (humoral) immunity led to the development of chronic pyogenic (bacterial, coccal) inflammatory diseases of the skin and mucous of otorhinolaryngical organs.

Conclusion. Taking into account the relevance of studying psychosomatic disorders and the need for treatment and rehabilitation of people exposed to pathogenic factors in the conditions of Anti–Terrorist Operation in southeastern Ukraine, the research in this direction will be continued.

Keywords: secondary immunodeficiency, forced displaced inhabitants.

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 01.08.2019 р.
Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs05.01.304
UDC 57.084.1+599.323.45

Kyselova A. A.[1], Kravtsova E. S.[2], Mishchenko D. O.[2], Chernishova E. R.[2]

THE RELATIONSHIP BETWEEN MINDFULNESS MEDITATION AND DEPRESSION

[1]SWPS: UNIVERSITY OF SOCIAL SCIENCES AND HUMANITIES, WARSAW, POLAND

[2]Dnipropetrovsk State Medical Academy, Dnipro, Ukraine

akyselova@st.swps.edu.pl

Depression is one of the most common diagnoses which patients with mood disorders can hear every day. It is a serious condition which influences both physical and mental health. There are several causes of depression (for instance, abuse, certain medications, conflicts at home, work, school, university, etc). Basically, symptoms can vary from feelings of unhappiness and hopelessness to losing interest in activities which patients used to enjoy before and some somatic changes, such as losing or gaining weight, sleep disturbances, and so on.

Nowadays, treatment for depression is very variable, and involves changes in lifestyle (both behavioral and somatic, like eating and exercising), attending psychotherapy and medication. In addition, other alternative methods, such as mindfulness meditation, yoga, and so on, are becoming more and more popular at the moment, and scientists design more studies and experiments which focus on showing the effect of such methods on treatment depression. One of the most well-known tools which are used nowadays for treatment of depression and dealing effectively with its symptoms is mindfulness meditation.

The purpose of this article was to describe what depression and mindfulness meditation are, briefly present the modern therapy which is used for treatment of depression, and present the relationship between mindfulness meditation and depression.

Material and methods. We analyzed 15 native and foreign resources (Internet sources, chapters from books, scientific journals, etc.) connected with the main topic of the article.

Results and discussion: According to many studies it was concluded that mindfulness meditation can be used as an alternative therapy for the treatment of depression. The review of modern studies and research connected with the main topic was done, and based on this review we would like to say that using of mindfulness meditation can decrease the expression of symptoms which are associated with depression. In addition, there were noticed some changes linked to brain wave activity. Unfortunately, scientists cannot say for sure that this technique is suitable for everybody, due to the fact that all these studies were not longitudinal, and there is a chance that other factors also could influence the final outcomes.

Conclusion. To sum up, we would like to say that mindfulness meditation can be used on a daily basis as a way to reduce stress, especially in cases of depression on early stages. In addition, we believe that it is highly recommended to conduct a long-term study which can show the effect of mindfulness meditation at different stages of development.

Keywords: depression, mindfulness meditation, anxiety, emotions, mood, alternative therapy.

Introduction. One of the biggest groups of psychological and psychiatric illnesses is mood disorders [1]. The main characteristic of this category is a disturbance in mood (for instance, inappropriate, exaggerated, or limited range of feelings). To be diagnosed with different mood disorders (e.g. depression or bipolar disorder) the patient must have two possible extreme types of mood:

- Dysphoric mood (an unpleasant mood like sadness, anxiety, irritability, etc), or
- Elevated mood (an exaggerated feeling of well-being).

Nowadays, the most popular diagnosis from this category is depression [2]. It is a mood disorder which causes a persistent feeling of sadness and loss of interest, and causes changes in how a person feels, thinks, and behaves.

Despite the fact that depression can occur only once in the life, typically patients have multiple episodes, in which the most common symptoms are [3, 4]:

- Feelings of sadness, tearfulness, emptiness or hopelessness
- Angry outbursts, irritability or frustration, even over small matters
- Loss of interest or pleasure in most or all normal activities, such as sex, hobbies or sports
- Sleep disturbances, including insomnia or sleeping too much

- Tiredness and lack of energy, so even small tasks take extra effort
- Reduced appetite and weight loss or increased cravings for food and weight gain
- Anxiety, agitation or restlessness
- Slowed thinking, speaking or body movements
- Feelings of worthlessness or guilt, fixating on past failures or self-blame
- Trouble thinking, concentrating, making decisions and remembering things
- Frequent or recurrent thoughts of death, suicidal thoughts, suicide attempts or suicide
- Unexplained physical problems, such as back pain or headaches

Today there are several types of treatment which can be used for the therapy of depression [5, 6]. They are:

- Psychotherapy, or so-called "talk therapy", which includes:
  - Cognitive behavioral therapy (CBT);
  - Interpersonal therapy (IPT);
  - Psychodynamic therapy
- Medications which divides into several groups:
  - Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs), like Prtozac, Zoloft, etc;
  - Serotonin and norepinephrine reuptake inhibitors (SNRIs), like Effexor, Cymbalta, etc;
  - Mirtazapine
  - Second-generation antipsychotics (SGAs);
  - Tricyclic antidepressants;
  - Monoamine oxidase inhibitors (MAOIs)
- Brain stimulation therapy:
  - Electroconvulsive therapy (ECT);
  - Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS);
  - Vagus nerve stimulation (VNS)

Despite the fact that there are a lot of modern methods which can be used for the treatment of depression, scientists cannot say for sure what is the main cause of depression. There are some probable factors which can influence the development of this disorder:

- Biological differences, namely physical changes in the brains;
- Low level of neurotransmitters (namely, decreased level of serotonin);
- Inherited traits.

Unfortunately, the majority of patients with depression have a very severe expression of symptoms which causes big disturbances in everyday life, for example, at work, school, university, etc. In addition, sometimes patients experience being unhappy and miserable without really knowing what the causes of such feelings is. And it is not a big surprise that nowadays there is more and more contribution to the development of modern tools for treatment of depression (both psychotherapeutic and pharmaceutical). In addition there are lots alternative ways which become very popular nowadays. One of them is mindfulness meditation.

The purpose of this article was to present the relationship between mindfulness meditation and depression, and find out if this method is effective in the treatment of depression in comparison to other well-known tools, such as CBT, medications, etc.

Material and methods. To write this article we reviewed 15 native and foreign resources (Internet sources, chapters from books, scientific journals, etc.) which are linked to the main theme of this article.

Results and discussion. Mindfulness meditation is a special mental training practice which includes focusing mind on experiences and feelings, such as emotions, thoughts, and sensations, etc., which person experiences at the moment [7]. Usually, it involves breathing practice, mental imagery, awareness of the body and mind, muscle and body relaxation, and so on.

Scientists link mindfulness meditation with changes in resting-state brain activity. According to the study done by Nancy Aaron Jones and her colleagues patients who have taken part in this experiment have shown decreasing of the symptoms based on self-reported depression scores after the training program [8, 9]. These trainings included 10-week program which consisted of 15 minutes class every day. In addition, scientists used electroencephalogram (EEG) recording, and based on the data it was shown that there were changes in brain wave activity. For instance, the increase in EEG alpha wave coherence throughout the entire cortex was discovered. Scientists also observed increases in theta, alpha, and beta power in the central and frontal areas of the brain. Below we would like to present citation from Dr. Jones:

"We hope that this study will shed light on the potential of mindfulness meditation to serve as a buffer against anxiety development in children by demonstrating that a daily mindfulness training program significantly altered neurophysiological characteristics that signify risk for anxiety and depression, namely frontal and central power as well as frontal and parietal coherence was increased following the training"

Unfortunately, short-term experiments only can prove that mindfulness meditation and its variation can be used as a method to reduce stress, change some functions of the brain, etc. However, there were no results from any studies which proved the effectiveness of mindfulness meditation in the treatment of depression if it was used during a long period of time. We believe that it is highly recommendable to design a specific long-term study which focuses on finding out the real effect of this technique on treatment of depression.

Conclusion. To sum up, we would like to say that mindfulness meditation can be used on a daily basis as a way to reduce stress, especially in cases of depression on early stages. Unfortunately, we cannot say for sure that only this tool can be a very effective alternative method for treatment of depression, due to the fact that scientists did not include the effect from other factors.

In addition, we believe that it is highly recommended to conduct a long-term study which can show the effect of mindfulness meditation at different stages of development.

Prospects for further research. The main purpose of mindfulness meditation is to increase of patients' cognitive control. That is why we think that in the future this tool will be modernized and can be used as an alternative treatment for many disorders, not just major depressive disorder.

References

1. Barlow DH, Durand VM. *Abnormal Psychology. An integrative approach*. 7th ed. USA, CA: Cengage Learning; 2015. p. 242-48.
2. Kring AM, JoHnson SL, Davison GC, Neale JM. *Abnormal Psychology*. 13th ed. USA: Wiley Custom; 2017. p. 152-62.
3. Depression (major depressive disorder) - Mayo Clinic [Internet]; 2019 [updated 2018 May, 25]. Available from: https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/depression/symptoms-causes/syc-20356007
4. What is Depression? [Internet]; 2019 [updated 2017 January 15]. Available from: https://www.psychiatry.org/patients-families/depression/what-is-depression
5. Clinical depression - NHS. [Internet]; 2019 [updated 2016 October 05]. Available from: https://www.nhs.uk/conditions/clinical-depression/
6. Depression / | NAMI: National Alliance on Mental Illness. [Internet]; 2019 [updated 2017 August 13]. Available from: https://www.nami.org/Learn-More/Mental-Health-Conditions/Depression/Treatment
7. Mindfulness Meditation - What It Is And How To Do It. [Internet]; 2019. Available from: https://www.verywellmind.com/mindfulness-meditation-88369
8. Mindfulness meditation intervention alters neurophysiological symptoms of anxiety and depression in preadolescents. - PsycNET. [Internet]; 2019 [updated 2019 July 15]. Available from: https://psycnet.apa.org/record/2019-38081-001?doi=1
9. Mindfulness meditation alters neurophysiological characteristics that are linked to anxiety and depression. [Internet]; 2019 [updated 2019 August 11]. Available from: https://www.psypost.org/2019/08/mindfulness-meditation-alters-neurophysiological-characteristics-that-are-linked-to-anxiety-and-depression-54236

УДК 57.084.1+599.323.45

ЗВ'ЯЗОК МІЖ МЕДИТАЦІЄЮ ТА ДЕПРЕСІЄЮ

Кисельова А. А., Кравцова Є. С., Міщенко Д. О., Чернишова К. Р.

Резюме. Депресія є одним з найпоширеніших діагнозів, який пацієнти з порушеннями настрою можуть озвучити щодня. Це серйозний стан, який впливає як на фізичне, так і на психічне здоров'я. Існує декілька причин депресії (наприклад, зловживання, певні ліки, конфлікти вдома, на роботі, у школі, в університеті тощо).

В основному симптоми можуть змінюватись від почуття нещастя та безнадії до втрати інтересу до діяльності, якою пацієнти займалися раніше, і деяких соматичних змін, таких як втрата або набір ваги, порушення сну тощо. В даний час лікування депресії багатогранне, і включає зміни в способі життя (як поведінкові, так і соматичні, в їжі та фізичних вправах), отримання психотерапії та медикаментів.

Крім того, в даний час все більш популярними стають інші альтернативні методи лікування, такі як медитація, йога тощо, і вчені проводять більше досліджень та експериментів, спрямованих на показ впливу таких методів на лікування депресії. Одним з найвідоміших засобів, який сьогодні застосовується для лікування депресії та ефективного боротьби з її симптомами, є медитація.

Метою даної роботи було представити взаємозв'язок між медитацією і депресією; коротко представити сучасну терапію, яка застосовується для лікування депресії.

На основі багатьох досліджень був зроблений висновок про те, що медитацію можна використовувати в якості альтернативної терапії для лікування депресії. Був зроблений огляд сучасних досліджень і експериментів, пов'язаних з основною темою, і на підставі цього огляду можна зробити висновок, що використання медитації може зменшити експресію симптомів, характерних для клінічної депресії. Крім того, були відзначені деякі зміни, пов'язані з активністю мозкових хвиль. На жаль, вчені не можуть з упевненістю сказати, що цей метод підходить всім, оскільки дані дослідження не були проведені протягом декількох років, і є ймовірність того, що інші чинники також можуть вплинути на зменшення прояви депресії

Ключові слова: депресія, медитація усвідомленості, тривога, емоції, настрій, альтернативна терапія.

УДК 57.084.1+599.323.45

ВЗАИМОСВЯЗЬ МЕЖДУ МЕДИТАЦИЕЙ И ДЕПРЕССИЕЙ

Киселева А. А., Кравцова Е. С., Мищенко Д. О., Чернышова Е. Р.

Резюме. Депрессия является одним из самых распространенных диагнозов, который пациенты с нарушениями настроения могут озвучить каждый день. Это серьезное состояние, влияющее как на физическое, так и на психическое здоровье. Существует несколько причин депрессии (злоупотребление, лекарства, конфликты дома, на работе, в школе, в университете и т.д.). В основном симптомы могут варьироваться от чувства несчастья и отчаяния до потери интереса к деятельности, которой пациенты занимались ранее, и некоторых соматических изменений, таких как потеря или набор веса, нарушение сна и тому подобное.

В настоящее время лечение депрессии очень многогранное и включает изменения в образе жизни (как поведенческие, так и соматические, в пище и физических упражнениях), получение психотерапии и медикаментов. Кроме того, в настоящее время все более популярными становятся другие альтернативные методы лечения, такие как медитация, йога и т.д. В настоящее время ряд ученых проводят исследования и эксперименты, направленные на изучение влияния таких методов для лечения депрессии. Одним из самых известных средств, который сегодня применяется для лечения депрессии и эффективной борьбы с ее симптомами, является медитация.

Цель данной работы - представление взаимосвязи между медитацией и депрессией, краткое представление современной терапии, применяемой для лечения депрессии,.

Согласно данных многих исследований, был сделан вывод о том, что медитацию можно использовать в качестве альтернативной терапии для лечения депрессии. Был сделан обзор современных исследований и экспериментов, связанных с основной темой, и на основании этого обзора можно сделать вывод, что использование медитации может уменьшить экспрессию симптомов, характерных для клинической депрессии. Кроме того, были отмечены некоторые изменения, связанные с активностью мозговых волн.

К сожалению, ученые не могут с уверенностью сказать, что этот метод подходит всем, поскольку данные исследования не были проведены в течение нескольких лет, и есть вероятность того, что другие факторы также могут повлиять на уменьшение проявления депрессии.

Ключевые слова: депрессия, медитация осознанности, тревога, эмоции, настроение, альтернативная терапия.

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 01.08.2019 р.
Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

ПОГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ

DOI: 10.26693/jmbs05.01.308
УДК 616.6-006:577.213/.216

Волкогон А. Д.[1], Гарбузова В. Ю.[2], Атаман О. В.[3]

ЗВ'ЯЗОК ГЕНЕТИЧНОГО ПОЛІМОРФІЗМУ ДОВГОЇ НЕКОДУЮЧОЇ РНК *MALAT1* ІЗ МЕТАСТАЗУВАННЯМ РАКУ СЕЧОВОГО МІХУРА

[1] Медичний інститут Сумського державного університету, кафедра хірургії та онкології, Україна

[2] Сумський державний університет, Наукова лабораторія молекулярно-генетичних досліджень, Україна

[3] Медичний інститут Сумського державного університету, кафедра фізіології і патофізіології з курсом медичної біології, Україна

volkogon_andrei@ukr.net

У 2003 році днРНК MALAT1 була виявлена як транскрипт, асоційований із метастазуванням у пацієнтів з ранньою стадією недрібноклітинного раку легенів. Сьогодні вважається, що основна функція MALAT1 полягає у регуляції експресії генів, продукти яких причетні до утворення метастазів. Разом із цим на даний час існує незначна кількість публікацій щодо вивчення зв'язку однонуклеотидних поліморфізмів гена *MALAT1* із настанням онкопатологій різної локалізації, а також дослідження його асоціації із різними характеристиками та стадіями пухлинного процесу, включаючи метастазування.

Метою дослідження став пошук можливого зв'язку rs3200401-поліморфізму гену *MALAT1* із метастазування в українських пацієнтів із раком сечового міхура.

У роботі використана цільна венозна кров 141 пацієнта із перехідноклітинним раком сечового міхура (ПКРСМ). Генотипування за поліморфним сайтом rs3200401 гену *MALAT1* проводили за допомогою методу полімеразної ланцюгової реакції в реальному часі (Real-time PCR) із використанням 7500 Fast Real-time PCR System (Applied Biosystems, Foster City, США) та Taq-Man Assays (TaqMan®SNP Assay C_3246069_10). Аналіз статистичних даних проводили за допомогою пакету програм SPSS (версія 17.0). Значення $P > 0.05$ вважали статистично достовірним.

Порівняльний аналіз розподілу генотипів за локусом rs3200401 гену *MALAT1* між хворими з та без метастазів показав відсутність достовірної різниці ($P = 0,074$), при цьому частоти алелів T і C значущо відрізнялись між групами порівняння ($P = 0,015$). Поряд із цим було виявлено, що в носіїв мінорного T-алеля з ПКРСМ ризик розвитку метастазів у 2,2 рази вищий, ніж в осіб із CC-генотипом ($P_{спост} = 0,048$; $OR_{спост} = 2,207$; 95% CI = 1,006-4,844). Проте після поправки на коваріати значущий зв'язок втрачався ($P_{попр} = 0,279$; $OR_{попр} = 0,678$; 95% CI = 0,335-1,371).

В українській популяції існує зв'язок поліморфізму rs3200401 гену MALAT1 із розвитком метастазування у пацієнтів із ПКРСМ. Носії мінорного T-алелю мають вищий ризик метастазуванням раку сечового міхура, порівняно із гомозиготами за основним C-алелем.

Ключові слова: довга некодуюча РНК, MALAT1, рак сечового міхура.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Представлена стаття є фрагментом НДР «Роль алельного поліморфізму генів у розвитку патологічних процесів і хвороб», № державної реєстрації 0110U005038.

Вступ. За останні роки у світовій науковій літературі з'явилась значна кількість повідомлень про різноманітні транскрипти, що не кодують

амінокислотні послідовності білків. На сьогодні встановлено, що майже 90 % геному людини активно транскрибується, при цьому лише 2 % становлять білок-кодуючі гени. Відповідно, більша частка транскриптів становить собою некодуючі РНК, які займаються регуляцією експресії більше 75 % генів людини [1].

Молекули некодуючих РНК залежно від їх розмірів поділяють на короткі (менше ніж 200 нуклеотидів) та довгі (більше ніж 200 нуклеотидів). У той час, як вже опубліковано чимало даних щодо впливу коротких варіантів цих молекул, особливо мікроРНК, на розвиток онкопатології шляхом інгібування експресії мРНК, вплив довгих некодуючих РНК (днРНК) наразі є менш вивченим та менш зрозумілим [2].

На сьогодні особливу увагу вчених багатьох лабораторій привертає днРНК MALAT1 (metastasis associated lung adenocarcinoma transcript), також відома як NEAT2 (noncoding nuclear-enriched abundant transcript 2) [3]. Ген *MALAT1* уперше був ідентифікований у 2003 році у клітинах недрібноклітинного раку легень, де спостерігався надмірний рівень його експресії [4]. У даний час опубліковано низку праць стосовно асоціації зміни експресії *MALAT1* із виникненням різних видів онкологічних захворювань, включаючи рак молочної залози, рак ендометрію, рак шийки матки, гепатоклітинну карциному, рак печінки, рак сечового міхура, нейробластому, остеосаркому, рак простати, рак підшлункової залози, рак шлунку та рак легенів [5]. У клітинах карциноми нирки були зареєстровані рідкісні випадки хромосомних транслокацій за участю *MALAT1* [6]. Разом із цим особливий інтерес дослідників сьогодні привертає вивчення зв'язку однонуклеотидних поліморфізмів гена *MALAT1* із настанням онкопатологій різної локалізації, а також дослідження його асоціації із різними характеристиками та стадіями пухлинного процесу, включаючи метастазування.

Метою даного **дослідження** став пошук можливого зв'язку rs3200401-поліморфізму гену *MALAT1* із метастазування в українських пацієнтів із раком сечового міхура.

Матеріал та методи дослідження. У роботі була використана венозна кров 141 хворого із перехідноклітинним раком сечового міхура (ПКРСМ) (середній вік [± SD] 67,60±12,12 роки). Усі пацієнти знаходились на лікуванні та/або спостереженні у Сумському обласному клінічному онкологічному диспансері з 2005 по 2016 рік. Кінцевий морфологічний діагноз ПКРСМ встановлювався відповідно до рекомендацій Європейської асоціації урологів. Усі хворі мали II клінічну стадію раку відповідно до TNM-класифікації злоякісних пухлин, яку встановлювали за результатами гістологічного дослідження або результатами МРТ. Із дослідної групи виключали осіб зі спадковими патологіями, хворобами нез'ясованої етіології та наявністю пухлин іншої локалізації.

Протокол дослідження був затверджений Етичним комітетом Медичного інституту Сумського державного університету (№3/05.12.11) та відповідав Гельсінській декларації. Усі учасники надали письмову інформовану згоду на участь у дослідженні.

Для генотипування цільну венозну кров забирали у моновети об'ємом 2,7 мл із додаванням 11,7 мМ ЕДТА ("Sarstedt", Німеччина). ДНК із крові виділяли за допомогою комерційних наборів GeneJET Whole Blood Genomic DNA Purification Mini Kit (ThermoFisher Scientific, США).

Розподіл алелів за поліморфним сайтом rs3200401 гену *MALAT1* визначали за допомогою методу полімеразної ланцюгової реакції в реальному часі (Real-time PCR) із використанням 7500 Fast Real-time PCR System (Applied Biosystems, Foster City, США) та Taq-Man Assays (TaqMan®SNP Assay C_3246069_10). Ампліфікація потрібної ділянки гену *MALAT1*, що містить поліморфний локус rs3200401, складалася із 50 циклів: початкова денатурація – 95°C (20 с), денатурація – 95°C (30 с) гібридизація та елонгація – 60,0°C (30 с). Аналіз даних, отриманих під час проведення полімеразної ланцюгової реакції, здійснювали із застосуванням програмного забезпечення 7500 Fast Real-time PCR Software.

Аналіз статистичних даних проводили за допомогою пакету програм SPSS (версія 17.0). Перевірку відповідності розподілу алелів за rs3200401-локусом рівновазі Харді-Вайнберга та порівняння розподілу генотипів за досліджуваним локусом у різних групах проводили за допомогою χ^2-критерію Пірсона. З метою визначення ризику розвитку метастазування у хворих із ПКРСМ залежно від конкретного генотипу за rs3200401-сайтом за допомогою бінарної логістичної регресії розраховували відношення шансів (OR) та 95% довірчий інтервал (CI) в рамках різних моделей успадкування. З метою аналізу зв'язку rs3200401-локусу гену *MALAT1* із ризиком настання метастазування ПКРСМ в умовах поправки на вік, стать пацієнтів, наявність у них звички до паління та зловживання алкоголем застосовували мультиваріабельну логістичну регресію. Значення $P > 0.05$ вважали статистично достовірним.

Результати дослідження. У **таблиці 1** представлена клінічна характеристика хворих на ПКРСМ окремо без та з метастазами. Показано, що групи порівняння не відрізнялись за показником віку (P=0,631), співвідношенням осіб різної статі

Таблиця 1 – Клінічна характеристики пацієнтів із ПКРСМ залежно від наявності метастазів

Параметр	Метастази (n = 68)	Немає метастазів (n = 73)	P
Вік, роки ± SD	68,74±11,67	66,53±12.51	0,631
Стать, ж/ч	14/54	13/60	0,675
Курці, n (%)	34 (50 %)	36 (49,3 %)	0,935
Алкоголь	42 (61,8 %)	58 (79,5 %)	0,021

Примітки: ПКРСМ – перехідноклітинний рак сечового міхура; n – кількість осіб; ж – жінки; ч – чоловіки; P – показник статистичної значущості. Категоріальні змінні порівнювались за допомогою χ^2-тесту, кількісні змінні – за допомогою *t*-тесту.

(P=0,675) та кількістю курців (P=0,935). Поряд із цим кількість осіб, що зловживають алкоголем, була значущо вищою серед хворих без метастазів (P=0,021).

У результаті проведеного генотипування дослідних осіб за поліморфним сайтом rs3200401 гену *MALAT1* було отримано розподіл C- і T-алелів (C і T) та трьох різних варіантів генотипів: CC, CT і TT (**табл. 2**). Частоти алелів в обох групах відповідали рівновазі Харді-Вайнберга (P>0,05). Порівняльний аналіз розподілу генотипів за локусом rs3200401 гену *MALAT1* між хворими з та без метастазів показав відсутність достовірної різниці, проте показник P був близьким до рівня статистичної значущості (P=0,074). При цьому частоти алелів T і C значущо відрізнялись між групами порівняння (P=0,015).

Таблиця 2 – Розподіл алелів та генотипів за rs3200401-поліморфізмом гену *MALAT1* серед пацієнтів із ПКРСМ залежно від наявності метастазування

	З метастазами (n = 68)		Без метастазів (n = 73)		P
	n	%	n	%	
Генотипи					
CC	46	67,6	60	82,2	0,074
CT	17	25,0	12	16,4	
TT	5	7,4	1	1,4	
Алелі					
C	109	80,1	132	90,4	0,015
T	27	19,9	14	9,6	

Примітки: ПКРСМ – перехідноклітинний рак сечового міхура; n – кількість осіб; P – показник статистичної значущості.

У **таблиці 3** наведені результати регресійного аналізу з метою встановлення відносного ризику настання метастазування у пацієнтів із ПКРСМ залежно від конкретного генотипу за поліморфізмом rs3200401 гену *MALAT1.* Значущий зв'язок був

Таблиця 3 – Аналіз генотипної асоціації rs3200401-сайту гену *MALAT1* із ризиком розвитку метастазування у пацієнтів із ПКРСМ

Модель	$P_{спост}$	$OR_{спост}$ (95% CI)	$P_{попр}$	$OR_{попр}$ (95% CI)
Домінантна	0,048	2,207 (1,006-4,844)	0,279	0,678 (0,335-1,371)
Рецесивна	0,116	5,714 (0,650-50,22)	0,088	0,384 (0,374-2,653)
Наддомінантна	0,834	1,073 (0,552-2,086)	0,882	1,054 (0,526-2,111)

Примітки: ПКРСМ – перехідноклітинний рак сечового міхура; $P_{спост}$ – спостережуване значення P без поправки на коваріати; $OR_{спост}$ – спостережуване відношення шансів; $P_{попр}$ – показник P після поправки на вік, стать, зловживання алкоголем та звичку палити; $OR_{попр}$ – відношення шансів після поправки на коваріати; 95% CI – 95% довірчий інтервал.

виявлений в рамках домінантної моделі ($P_{спост}$ = 0,048). Було виявлено, що в носіїв мінорного T-алеля з ПКРСМ ризик розвитку метастазів у 2,2 рази вищий, ніж в осіб із CC-генотипом ($OR_{спост}$ = 2,207; 95% CI = 1,006-4,844). Проте після поправки на вік, стать пацієнтів, наявність у них звички до паління та зловживання алкоголем статистично значущий зв'язок втрачався ($P_{попр}$=0,279; $OR_{попр}$=0,678; 95% CI=0,335-1,371).

Обговорення отриманих результатів. У 2003 році днРНК MALAT1 була виявлена як транскрипт, асоційований із метастазуванням у пацієнтів з ранньою стадією недрібноклітинного раку легенів [3]. Сьогодні вважається, що основна функція MALAT1 полягає у регуляції експресії генів, продукти яких причетні до утворення метастазів [7]. У роботі колективу Zhang et al. було показано, що експресія *MALAT1* корелює із розмірами пухлин у хворих на рак легенів, стадією та метастазами у регіонарні лімфовузли [8]. Разом із цим доведена її провідна роль у процесах альтернативного сплайсингу та епігенетичної модуляції генної експресії [9].

Ген днРНК MALAT1 локалізований на 11-й хромосомі (11q13.1), складається із 8708 пар основ та містить 2 екзони [10]. На даний час відомо 5558 поліморфних сайтів гена *MALAT1.* Одним із найбільш досліджених щодо асоціації із виникненням онкологічних патологій є поліморфний локус rs3200401.

Колективом Wang et al. було показано, що у пацієнтів з раком легень, які були носіями T-алелю за поліморфізмом rs3200401 гену *MALAT1* середня тривалість життя була значущо більшою, ніж у гомозигот CC [11]. А групою Peng et al., показано, що жінки, які є CT-гетерозиготами за поліморфним локусом rs3200401 мають менший ризик настання раку молочної залози, якщо порівнювати із домінантними CC-гомозиготами [12].

Результати нашої роботи, навпаки, показали, що у пацієнтів із ПКРСМ мінорний Т-алель за поліморфізмом rs3200401 гену *MALAT1* значущо підвищує ризик розвитку метастазування. Проте, аналіз в умовах поправки на інші фактори ризику розвитку пухлинного процесу не показав достовірного зв'язку.

Висновки

1. В українській популяції існує зв'язок поліморфізму rs3200401 гену *MALAT1* із розвитком метастазування у пацієнтів із ПКРСМ.
2. Носії мінорного Т-алелю мають вищий ризик метастазуванням раку сечового міхура, порівняно із гомозиготами за основним С-алелем.

Перспективи подальших досліджень полягають у дослідженні ролі генетичного поліморфізму днРНК *MALAT1* у виникненні та розвитку метастазів у хворих із раком нирки та передміхурової залози.

References

1. Gibb A, Brown C, Lam W. The functional role of long non-coding RNA in human carcinomas. *Carolyn Mol Cancer*. 2011; 10: 38. PMID: 21489289. PMCID: PMC3098824. doi: 10.1186/1476-4598-10-38
2. Hirata H, Hinoda Y, Shahryari V, Deng G, Nakajima K, Tabatabai ZL, et la. Long noncoding RNA MALAT1 promotes aggressive renal cell carcinoma through Ezh2 and interacts with miR-205. *Cancer Res*. 2015; 75: 1322-31. PMID: 25600645. PMCID: PMC5884967. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-14-2931
3. Hutchinson JN, Ensminger AW, Clemson CM, Lynch CR, Lawrence JB, Chess A. A screen for nuclear transcripts identifies two linked noncoding RNAs associated with SC35 splicing domains. *BMC Genomics*. 2007. PMID: 17270048. PMCID: PMC1800850. doi: 10.1186/1471-2164-8-39
4. Ji P, Diederichs S, Wang W, Böing S, Metzger R. MALAT-1, a novel noncoding RNA, and thymosin beta4 predict metastasis and survival in early-stage non-small cell lung cancer. *Oncogene*. 2003; 22(39): 8031-41. PMID: 12970751. doi: 10.1038/sj.onc.1206928
5. Ma X, Wang J, Wang L, Ma C, Wang X, Liu F. MALAT1 as an evolutionarily conserved lncRNA, plays a positive role in regulating proliferation and maintaining undifferentiated status of early-stage hematopoietic cells. *BMC Genomics*. 2015; 16(1): 676. PMID: 26335021. PMCID: PMC4559210. doi: 10.1186/s12864-015-1881-x
6. Li M, Wang Y, Cheng L, Niu W, Zhao G. Long non-coding RNAs in renal cell carcinoma: A systematic review and clinical implications. *Oncotarget.* 2017; 8(29): 48424-35. doi: 10.18632/oncotarget.17053
7. Sun Y, Ma L. New Insights into Long Non-Coding RNA MALAT1 in Cancer and Metastasis. *Cancers*. 2019; 11(2): E216. PMID: 30781877. PMCID: PMC6406606. doi.org/10.3390/cancers11020216
8. Zhang HM, Yang FQ, Chen SJ, Che J, Zheng JH. Upregulation of long non-coding RNA MALAT1 correlates with tumor progression and poor prognosis in clear cell renal cell carcinoma. *Tumour Biol*. 2015; 36(4): 2947-55. PMID: 25480417. doi: 10.1007/s13277-014-2925-6
9. Zhang X, Hamblin H, Yin KJ. The long noncoding RNA Malat1: Its physiological and pathophysiological functions. *RNA Biol*. 2017; 14(12): 1705-14. PMID: 28837398. PMCID: PMC5731810. doi: 10.1080/15476286.2017.1358347
10. Wu Y, Huang C, Meng X, Li J. Long Noncoding RNA MALAT1: Insights into its Biogenesis and Implications in Human Disease. *Curr Pharm Des*. 2015; 21(34): 5017-28. PMID: 26205289. doi: 10.2174/1381612821666150724115625
11. Wang JZ, Xiang JJ, Wu GL, Bai YS, Chen ZW. A genetic variant in long non-coding RNA MALAT1 associated with survival outcome among patients with advanced lung adenocarcinoma: a survival cohort analysis. *BMC Cancer*. 2017; 17(1): 167. PMID: 28253859. PMCID: PMC5335789. doi: 10.1186/s12885-017-3151-6
12. Peng R, Luo C, Guo Q, Cao J, Yang Q, Dong K. Association analyses of genetic variants in long non-coding RNA MALAT1 with breast cancer susceptibility and mRNA expression of MALAT1 in Chinese Han population. *Gene*. 2018; 642: 241-8. PMID: 29146194. doi: 10.1016/j.gene.2017.11.013

УДК 616.6-006: 577.213 / .216

СВЯЗЬ ГЕНЕТИЧЕСКОГО ПОЛИМОРФИЗМА ДЛИННОЙ НЕКОДИРУЮЩЕЙ РНК *MALAT1* С МЕТАСТАЗИРОВАНИЕМ РАКА МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ

Волкогон А. Д., Гарбузова В. Ю., Атаман А. В.

Резюме. В 2003 году днРНК *MALAT1* была обнаружена как транскрипт, ассоциированный с метастазированием у пациентов с ранней стадией немелкоклеточного рака легких. Сегодня считается, что основная функция MALAT1 заключается в регуляции экспрессии генов, продукты которых причастны к образованию метастазов. Вместе с тем в настоящее время существует незначительное количество публикаций по изучению связи однонуклеотидных полиморфизмов гена *MALAT1* с наступлением онкопатологий различной локализации, а также исследований его ассоциации с различными характеристиками и стадиями опухолевого процесса, включая метастазирование.

Целью исследования стал поиск возможной связи rs3200401-полиморфизма гена *MALAT1* с метастазированием у украинских пациентов с раком мочевого пузыря.

В работе использована цельная венозная кровь 141 пациента с переходноклеточным раком мочевого пузыря (ПКРМП). Генотипирование по полиморфному сайту rs3200401 гена *MALAT1* проводили с помощью метода полимеразной цепной реакции в реальном времени (Real-time PCR) с использованием 7500 Fast Real-time PCR System (Applied Biosystems, Foster City, США) и Taq-Man Assays (TaqMan®SNP Assay C_3246069_10). Анализ статистических данных проводили с помощью пакета программ SPSS (версия 17.0). Значение P > 0.05 считали статистически достоверным.

Сравнительный анализ распределения генотипов по локусу rs3200401 гена *MALAT1* между больными с и без метастазов показал отсутствие достоверной разницы (P = 0,074), при этом частоты аллелей T и C значимо отличались между группами сравнения (P = 0,015). Наряду с этим было обнаружено, что у носителей минорного T-аллеля с ПКРМП риск развития метастазов в 2,2 раза выше, чем у лиц с CC-генотипом ($P_{набл}$ = 0,048; $OR_{набл}$ = 2,207; 95% CI = 1,006-4,844). Однако после поправки на ковариаты достоверная связь терялась ($P_{попр}$ = 0,279; $OR_{попр}$ = 0,678; 95% CI = 0,335-1,371).

В украинской популяции существует связь полиморфизма rs3200401 гена *MALAT1* с развитием метастазирования у пациентов с ПКРМП. Носители минорного T-аллеля имеют более высокий риск метастазирования рака мочевого пузыря по сравнению с гомозиготами по основной C-аллели.

Ключевые слова: длинная некодирующая РНК, MALAT1, рак мочевого пузыря.

UDC 616.6-006: 577.213 / .216

The Relation between Genetic Polymorphism of Long Non-Coding RNA *Malat1* and Bladder Cancer Metastasis

Volkogon A. D., Harbuzova V. Yu., Ataman A. V.

Abstract. Long non-coding RNA (lncRNA*) MALAT1* was firstly identified in 2003 as transcript associated with metastasis in patients with early-stage of non-small cell lung cancer. Today, it is believed that *MALAT1*'s primary function is the regulation of expression of genes which products are involved in metastases formation. However, there are currently few publications dealing with association of *MALAT1* gene single-nucleotide polymorphisms with the onset of oncological pathologies of different localization, and to investigating its association with various characteristics and stages of tumor process, including metastasis.

The purpose of the study was to find possible relation between *MALAT1* gene rs3200401 polymorphism and metastasis development in Ukrainian patients with bladder cancer.

Materials and methods. Whole venous blood of 141 patients with transitional cell carcinoma of urinary bladder was used for study. Genotyping of *MALAT1* gene rs3200401 polymorphic site was performed by Real-time PCR using 7500 Fast Real-time PCR System (Applied Biosystems, Foster City, USA) and Taq-Man Assays (TaqMan®SNP Assay C_3246069_10). Statistical analysis was done using SPSS software package (version 17.0). Binary and multivariable logistic regression techniques were used to find the possible genotype association between *MALAT1* gene rs3200401 site and metastasis development. P values > 0.05 were considered to be statistically significant.

Results and discussion. The comparative analysis of *MALAT1* gene rs3200401 genotypes distribution between patients with and without metastases revealed no significant difference (P = 0.074), while T and C alleles frequencies significantly different between comparison groups (P = 0.015). In addition, it was found out that the risk of metastases development in minor T-allele carriers with transitional cell carcinoma of urinary bladder was 2.2 times higher compared with the individuals with CC-genotype (P_{obs}=0.048; OR_{obs}=2.207; 95% CI=1.006-4.844). However, after adjustment for age, gender, smoking habits and alcohol abuse the significant association was lost (P_{adj}=0.279; OR_{adj}=0.678; 95% CI=0.335-1.371).

Conclusion. The study results showed that there was a relation between *MALAT1* gene rs3200401 polymorphism and metastasis development in Ukrainian patients with transitional cell carcinoma of urinary bladder. Minor T allele carriers have higher risk of bladder cancer metastasis onset compared to major C allele homozygotes.

Keywords: long noncoding RNA, MALAT1, bladder cancer.

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 03.08.2019 р.
Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

ГУМАНІТАРНІ ПИТАННЯ МЕДИЦИНИ І ПРОБЛЕМИ ВИКЛАДАННЯ У ВИЩІЙ ШКОЛІ

DOI: 10.26693/jmbs05.01.313
УДК 615.2/3.035.1

Мерецький В. М.[1], Мерецька І. В.[1], Редько С. В.[2]

РАЦІОНАЛЬНЕ ЗАСТОСУВАННЯ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ: ЗНАЧЕННЯ КЛІНІЧНОЇ ФАРМАКОЛОГІЇ

[1]Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України, Україна

[2]КЗВО «Рівненська медична академія», Рівне, Україна

meretskyy@tdmu.edu.ua

У статті наведені основні проблеми, пов'язані з раціональним використанням лікарських препаратів. Сьогодні частка медикаментозної терапії в лікувальних заходах сягає 95%. Зростає смертність від ускладнень фармакотерапії, що у значній мірі пов'язано з впровадженням в медичну практику великої кількості лікарських засобів, що володіють високою біологічною активністю, сенсибілізацією населення до біологічних і хімічних речовин, нераціональним використанням фармацевтичних засобів, застосуванням неякісних і фальсифікованих препаратів.

Підкреслюється необхідність застосування науково обґрунтованих підходів, впровадження методів «медицини, заснованої на доказах», проведення фармакоекономічного аналізу у сфері використання ліків. Наголошується на доцільності вивчення клінічної фармакології в умовах коморбідної і поліморбідної патології, поліпрагмазії, геронтофармакології, при призначенні антибактеріальних препаратів резерву та інших станах, що змінюють фармакокінетику лікарських препаратів, а також при підозрі на наявність та/або виявлення фармакогенетичних особливостей пацієнта. Зокрема, пацієнт з коморбідною патологією отримує різноманітну за фармакологічним спектром терапію, що призводить не тільки до поліпрагмазії, а й до небажаних лікарських реакцій та ятрогенної патології. Інформація про всі випадки побічної дії лікарських препаратів використовується при більш глибокому вивченні причин виникнення важких лікарських ускладнень і розробці методів їх профілактики. Розуміння механізмів, що пов'язують генетичні особливості пацієнта зі зміною ефективності та безпеки фармакотерапії, відбувається завдяки вивченню фармакогенетики, а також фармакогеноміки, завдання якої – вивчення генетичних відмінностей на рівні цілого генома.

Вивчення клінічної фармакології також необхідно пов'язувати з розвитком методології персоналізованої медицини, яка дозволяє індивідуалізувати вибір лікарських засобів, режимів дозування з урахуванням особливостей пацієнта, стану його метаболізму і транспортних систем.

Ключові слова: клінічна фармакологія, лікарські засоби, фармакотерапія.

Вступ. Проблема лікарського забезпечення, раціональної та безпечної фармакотерапії в даний час стала однією з найбільш актуальних в діяльності практикуючих лікарів [1, 2]. Дедалі більше споживання лікарських засобів (ЛЗ) стає нормою життя суспільства – частка медикаментозної терапії в лікувальних заходах сягає 95%. Поряд із застарілими, що не володіють доведеною клінічною ефективністю застосовуються недавно розроблені, вкрай дорогі, а часто небезпечні препарати. В окремих країнах ускладнення фармакотерапії посідають 4-6-е місце в структурі смертності, що пов'язано з впровадженням в медичну практику великої кількості ЛЗ, що володіють високою біологічною активністю, сенсибілізацією населення до біологічних і хімічних речовин, нераціональним використанням ЛЗ, застосуванням неякісних і фальсифікованих препаратів [3].

Визначення ролі клінічної фармакології у сучасній медицині, раціональному використанні ЛЗ на основі принципів ефективного і безпечного вибору фармакотерапії у конкретного пацієнта становило **мету** нашого дослідження.

Основна частина. Раціональне, ефективне і безпечне використання ЛЗ із застосуванням науково обґрунтованих підходів, впровадження методів «медицини, заснованої на доказах», проведення фармакоекономічного аналізу вимагає спеціальних знань і навичок. Це обумовлює необхідність вивчення клінічної фармакології – дисципліни, що інтегрує накопичений клінічний досвід, методи доказових досліджень і фармакоекономічного аналізу в сфері використання ЛЗ [3-5].

Професійні компетенції при вивченні клінічної фармакології включають здатність і готовність призначати хворим адекватне лікування відповідно до поставлених діагнозів, здійснювати алгоритм вибору медикаментозної і немедикаментозної терапії з урахуванням фармакодинаміки і фармакокінетики лікарських препаратів. Спеціаліст з клінічної фармакології повинен знати цілісну систему теоретичних основ клінічної фармакології, чинників, що сприяють зміні метаболізму, дії лікарських речовин, що збільшують ризик розвитку побічних ефектів, спираючись на: вивчення і оцінку фармакокінетичних параметрів і фармакодинамічних ефектів лікарських засобів; оцінку результатів можливих взаємодій препаратів; прогнозування та оцінку ефективності лікарських засобів; вивчення взаємозв'язку фармакокінетики і фармакодинаміки фармацевтичних препаратів; вивчення особливостей фармакокінетики і фармакодинаміки лікарських засобів в залежності від функціонального стану біологічної системи організму (вік, вагітність і т.д.); етичні проблеми клінічної фармакології; апробації та реєстрації нових лікарських препаратів, що викликають велике число побічних ефектів; вивчення та оцінку інформації про досягнення, помилки, корекції, перспективи застосування лікарських засобів з метою профілактики, лікування та діагностики захворювань [4, 6].

Незважаючи на те, що застосування ЛЗ ґрунтується на принципах доказової медицини, за даними ВООЗ, середня ефективність фармакотерапії становить 60%. Дослідження останніх років показують, що при призначенні ЛЗ лікарям не завжди вдається встановити розумний баланс між терапевтичної користю і ризиком розвитку ускладнень фармакотерапії. Зростає частота небажаних лікарських реакцій (НЛР) [1, 3, 7]. Найбільш складним є проведення раціональної фармакотерапії в умовах коморбідної і поліморбідної патології, поліпрагмазії, геронтофармакології, при призначенні антибактеріальних препаратів резерву, в тому числі при неефективності раніше проведеної антибактеріальної терапії; при порушенні функції нирок або печінки та інших станах, що змінюють фармакокінетику ЛЗ, а також при підозрі на наявність та/або виявлення фармакогенетичних особливостей пацієнта [1, 8]. Зокрема, пацієнт з коморбідною патологією приймає як мінімум 3-4 серцево-судинні препарати, гіпоглікемічні засоби при цукровому діабеті, нестероїдні протизапальні препарати, гастропротектори, метаболічні судинні препарати [8]. Така фармакологічна різноманітність призводить не тільки до поліпрагмазії, а й до небажаних лікарських реакцій та ятрогенної патології.

Проблема безпеки проведеної медикаментозної терапії передбачає збір відомостей про виникнення НЛР. Інформацію про всі випадки побічної дії ЛЗ використовують для більш глибокого вивчення причин виникнення важких лікарських ускладнень і розробки методів їх профілактики.

Розвиток сучасних науково-практичних напрямків, вивчення клінічної фармакології, необхідно пов'язувати з розвитком методології персоналізованої медицини [1, 9], яка має на меті використання нових методів молекулярної діагностики для збільшення ефективності ведення пацієнтів і визначення їх схильності до тих чи інших захворювань, дозволяє індивідуалізувати вибір ЛЗ, режимів дозування з урахуванням особливостей пацієнта, стану його метаболізму і транспортних систем шляхом створення методик визначення активності ізоферментів цитохрому Р-450 і транспортерів [9].

Слід відзначити, що навіть призначення терапії відповідно до найбільш сучасних клінічних рекомендацій не гарантує успіху при відсутності зваженого аналітичного підходу, іншими словами, клінічного мислення, що враховує особливості кожного конкретного пацієнта. Найбільш близька до клінічної практики в даний час фармакогеноміка – широкий напрямок, що передбачає вивчення генетичних відмінностей на рівні цілого генома, а не тільки генів, які беруть участь в транспорті та метаболізмі лікарських засобів. Завдання, що стоїть перед цим напрямком, одне – виявлення груп пацієнтів, для яких «стандартна» доза препарату є неприйнятною, в зв'язку з генетичними особливостями, що торкаються фармакокінетичних та фармакодинамічних процесів [1, 2, 9-11].

Створений таким чином персоніфікований профіль пацієнта дає можливість створення цілісної картини стану його здоров'я.

В даний час активно вивчають фармакогенетичні тестування великої кількості різних класів ЛЗ, в тому числі при проведенні терапії антикоагулянтами і антиагрегантами (варфарин, клопідогрель

та ін.), гіполіпідемічної терапії статинами (симвастатин, аторвастатин та ін.), антиаритмічної терапії (бетаадреноблокатори, пропафенон та ін.), психотропної терапії антидепресантами (амітриптилін, венфлаксин, сертралін та ін.), протисудомної терапії (карбамазепін, фенітоїн), протипухлинної фармакотерапії (тамоксифен, іринотекан, азатіоприн), терапії із застосуванням моноклональних антитіл до рецептора EFGR (цетуксимаб, панітумумаб, трастузумаб та ін.), протипухлинної таргетної терапії із застосуванням селективних інгібіторів тирозинкінази EGFR (гефітиніб, ерлотиніб), протигрибкової та противірусної терапії, особливо у пацієнтів з факторами ризику [1, 2].

Заключення. Спеціаліст, що опанував курс клінічної фармакології, який вміє проводити вибір найбільш ефективних і безпечних лікарських засобів; визначати найбільш ефективний режим дозування, вибирати правильний спосіб введення з урахуванням фармакокінетичних і фармакодинамічних параметрів фармацевтичних препаратів, а також віку, статі, і клінічного стану хворого; призначати ефективну і безпечну комбінацію лікарських засобів в конкретній клінічній ситуації; прогнозувати і виявляти на ранніх стадіях побічні дії ліків, здійснювати їх корекцію, проводити реєстрацію і аналіз причин їх розвитку; встановлювати клінічні та параклінічні параметри для контролю за ефективністю та безпекою використаних лікарських препаратів; враховувати фактори ризику та клінічні прояви основних побічних дій лікарських засобів в процесі монотерапії і при їх комбінації з препаратами іншого механізму дії; організовувати та проводити пошук інформації з усіх питань клінічної фармакології лікарських засобів, може вважатися висококваліфікованим фахівцем, що обумовлює його цінність на ринку праці. Клінічна фармакологія є сучасною, клінічно значущою дисципліною, що динамічно розвивається, а питання ефективної, якісної та безпечної фармакотерапії справедливо належить до найважливіших стратегічних завдань охорони здоров'я.

References

1. Zhuravleva MV, Kukes VG, Prokof`ev AB, Arkhipov VV, Olefir YuV, Serebrova SYu, et al. E`ffektivnost` i bezopasnost` primeneniya lekarstvenny`kh sredstv: znachenie i vozmozhnosti klinicheskoj farmakologii. *Vedomosti Nauchnogo czentra e`kspertizy` sredstv mediczinskogo primeneniya.* 2015; (2): 20–4. [Russian]
2. Sjöqvist F. Development of clinical pharmacology as a medical speciality in Europe – the roles of WHO, IUPHAR and EACPT. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2014 Aug; 115(2): 172-8. doi: 10.1111/bcpt.12278
3. Eliseeva EV, Shmykova II, Gaynullina YuI, Solodovnikov VV, Feoktistova YuV. Sluzhba klinicheskoy farmakologii kak garant effektivnogo i bezopasnogo ispolzovaniya lekarstvennykh sredstv. *Tikhookeanskiy meditsinskiy zhurnal.* 2008; 3: 92-4. [Russian]
4. Sychev DA. Voprosy podgotovki klinicheskikh farmakologov v Evrope i v Rossiyskoy Federatsii. *Vestnik KazNMU*. 2013; 5(2): 151-3. [Russian]
5. Brinkman DJ, Tichelaar J, Mokkink LB, Christiaens T, Likic R, Maciulaitis R, et al. Key learning outcomes for clinical pharmacology and therapeutics education in Europe: a modified Delphi study. *Clin Pharmacol Ther.* 2018 Aug; 104(2): 317-25. doi: 10.1002/cpt.962.
6. Bessonova LO, Verlan NV, Kochkina EO. Formirovanie professionalnykh kompetentsiy pri podgotovke vracha – klinicheskogo farmakologa. *Sistema menedzhmenta kachestva: opyt i perspektivy.* 2014; 3: 150-3. [Russian]
7. Berhe DF, Taxis K, Haaijer-Ruskamp FM, Mol PGM. Healthcare professionals' level of medication knowledge in Africa: a systematic review. *Br J Clin Pharmacol.* 2018 Dec; 84(12): 2729-46. doi: 10.1111/bcp.13746
8. Vyortkin AL, Khovasova NO. Komorbidnost — novaya patologiya. Tekhnologii eyo profilaktiki i lecheniya. *Arkhiv vnutrenney meditsiny.* 2013; 4(12): 68-72. [Russian]
9. Petrov VI, Shishimorov IN, Magnitskaya OV, Tolkachev BE. Personalizirovannaya meditsina: evolyutsiya metodologii i problemy prakticheskogo vnedreniya. *Vestnik VolgGMU.* 2016; 1(57): 3-11. [Russian]
10. Sukoff Rizzo SJ, McTighe S, McKinzie DL. Genetic background and sex: impact on generalizability of research findings in pharmacology studies. *Handb Exp Pharmacol.* 2019 Oct 9. doi: 10.1007/164_2019_282
11. Relling MV, Klein TE, Gammal RS, Whirl-Carrillo M, Hoffman JM, Caudle KE. The clinical pharmacogenetics implementation consortium: 10 years later. *Clin Pharmacol Ther.* 2019 Sep 28. doi: 10.1002/cpt.1651

УДК 615.2/3.035.1

РАЦИОНАЛЬНОЕ ПРИМЕНЕНИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ: ЗНАЧЕНИЕ КЛИНИЧЕСКОЙ ФАРМАКОЛОГИИ

Мерецкий В. Н., Мерецкая И. В., Редько С. В.

Резюме. В статье приведены основные проблемы, связанные с рациональным использованием лекарственных препаратов. Сегодня доля медикаментозной терапии в лечебных мероприятиях достигает 95%. Растет смертность от осложнений фармакотерапии, что в значительной степени связано с внедрением в

медицинскую практику большого количества лекарственных средств, обладающих высокой биологической активностью, сенсибилизацией населения к биологическим и химическим веществам, нерациональным использованием лекарств, применением некачественных и фальсифицированных препаратов. Подчеркивается необходимость применения научно обоснованных подходов, внедрение методов доказательной медицины, проведение фармакоэкономического анализа в сфере использования лекарств. Отмечается целесообразность изучения клинической фармакологии в условиях коморбидной и полиморбидной патологии, полипрагмазии, геронтофармакологии, при назначении антибактериальных препаратов резерва и других состояниях, изменяющих фармакокинетику лекарственных препаратов, а также при подозрении на наличие и/или выявление фармакогенетических особенностей пациента. В частности, пациент с коморбидной патологией получает разнообразную по фармакологическому спектру терапию, что приводит не только к полипрагмазии, но и к нежелательным лекарственным реакциям и ятрогенной патологии. Информация обо всех случаях побочных действий лекарственных препаратов используется при более глубоком изучении причин возникновения тяжелых лекарственных осложнений и разработке методов их профилактики. Понимание механизмов, связывающих генетические особенности пациента с изменением эффективности и безопасности фармакотерапии, происходит благодаря изучению фармакогенетики, а также фармакогеномики, задача которой – изучение генетических различий на уровне целого генома. Изучение клинической фармакологии также необходимо связывать с развитием методологии персонализированной медицины, позволяющей индивидуализировать выбор лекарственных средств, режимов дозирования с учетом особенностей пациента, состояния его метаболизма и транспортных систем.

Ключевые слова: клиническая фармакология, лекарственные средства, фармакотерапия.

UDC 615.2/3.035.1

Rational Use of Drugs: the Value of Clinical Pharmacology

Meretskyi V., Meretska I., Redko S.

Abstract. The problem of medical supply, rational and safe pharmacotherapy has become one of the most pressing in medical activity. Today the share of drug therapy in treatment measures reaches 95%. In some countries, the complications of pharmacotherapy take the fourth-sixth place in the structure of mortality, which is associated with the introduction in clinical medicine of a large number of drugs with high biological activity, sensitization of the population to biological and chemical substances, irrational use of drugs, the use of substandard drugs. The rational, effective and safe use of drugs using scientifically based approaches, the introduction of evidence-based medicine, pharmacoeconomic analysis requires the study of clinical pharmacology.

The article emphasizes on the expediency of studying clinical pharmacology in the conditions of comorbid and polymorbid pathology, polypharmacy, gerontopharmacology, when prescribing antibacterial preparations of the reserve and other conditions that change the pharmacokinetics of drugs, as well as in suspicion of presence and/or detection of pharmacogenetic features of the patient.

The study of clinical pharmacology should be linked to the development of a personalized medicine methodology that allows individualization of the choice of drugs, dosage regimens, taking into account the patient's characteristics, metabolism and transport systems status.

The specialist in clinical pharmacology should know the holistic system of theoretical foundations of clinical pharmacology, factors that promote metabolism, the effects of drugs that increase the risk of side effects, based on the study and evaluation of pharmacokinetic parameters and pharmacodynamic effects of drugs; evaluation of the results of possible drug interactions; prediction and evaluation of drug efficacy; study of interrelation of pharmacokinetics and pharmacodynamics of pharmaceuticals; study of the features of pharmacokinetics and pharmacodynamics of drugs, depending on the functional state of the biological system of the body (age, pregnancy, etc.); ethical problems of clinical pharmacology; approbation and registration of new drugs that cause a large number of side effects; study and evaluation of information on achievements, mistakes, corrections, prospects of using medicines for the prevention, treatment and diagnosis of diseases.

Conclusion. Clinical pharmacology is modern, clinically relevant, dynamic discipline. The issue of effective, high-quality and safe pharmacotherapy is one of the most important strategic goals of health care.

Keywords: clinical pharmacology, drugs, pharmacotherapeutics.

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 26.07.2019 р.
Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs05.01.317
УДК 61:378.091-057.87:001.895

Шастун Н. П., Кальбус О. І.,
Макаров С. О., Букрєєва Ю. В.

ОСОБЛИВОСТІ ФОРМУВАННЯ НАУКОВО-ДОСЛІДНИЦЬКОГО ПОТЕНЦІАЛУ У СТУДЕНТІВ ВИЩИХ МЕДИЧНИХ ЗАКЛАДІВ В УМОВАХ ІННОВАЦІЙНИХ ТЕХНОЛОГІЙ

ДЗ «Дніпропетровська медична академія Міністерства охорони здоров'я України», Дніпро, Україна

Shastun.n@i.ua

У статті розглядаються питання розвитку науково-дослідного потенціалу у студентів медиків, важливість забезпечення інноваційного характеру медичної освіти на основі ефективного взаємозв'язку академічних знань, науково-дослідних умінь і практичних навичок. Розглядається проблема формування особистості та мотивації у студентів медичних закладів та роль академічної мобільності у процесі підвищення наукового потенціалу студентів.

Стаття обговорює переваги та недоліки у інтегруванні наукової діяльності та освіти, а також розвиток вузівської науки і великих науково-освітніх центрів у державі. Розглядаються аспекти розширення ціннісних орієнтацій студентів медичних вузів на професію.

Автори вказують на таку проблему в сучасному медичній освіті як відсутність системного підходу до формування дослідницьких навичок у студентів-відзначається, що в навчальних програмах медичних вузів немає окремо виділеної дисципліни, вивчення якої розвивало б ці навички у майбутніх дослідників. Авторами розглянуто роль практикування в нинішній час форм і методів виховання у студентів науково-дослідних якостей, таких як студентські наукові товариства, школи молодих вчених; проаналізована роль викладача і наукового керівника в розвитку цих якостей у учнів. Окремо розглядається поняття академічної мобільності, яке в умовах стрімко розвиваються інформаційних технологій, набуло значно більших масштабів і тепер включає в себе так звану віртуальну мобільність. Автори звертають увагу на зростаючу роль академічної мобільності в процесі формування науково-дослідного потенціалу у студентів. Висвітлено проблему формування особистості і мотивації в учнів вищих медичних закладів. Окремо розглянуто проблему мотивації до збільшення науково-дослідного потенціалу у студентів. Автори вважають, що слід приділяти увагу як внутрішньої мотивації до наукової діяльності так і зовнішньої мотивації (перспектива зайняти високе положення в суспільстві, високооплачувана робота), що є завданням не тільки вищого навчального закладу, а й держави в цілому. Стаття обговорює переваги і недоліки в інтегруванні наукової діяльності та освіти, а також розвиток вузівської науки і великих науково-освітніх центрів в державі. Розглянуто аспекти розширення ціннісних орієнтацій медичних вузів в професію.

Ключові слова: науково-дослідний потенціал, інноваційні технології, академічна мобільність, інтегрування наукової діяльності.

Вступ. Науково-дослідницька робота є невід'ємною частиною основної діяльності вищих медичних навчальних закладів і націлена на підготовку кваліфікованих медичних, наукових, педагогічних кадрів відповідно за концепцією безперервної медичної освіти, а також на проведення фундаментальних наукових досліджень за основними теоретичними та клінічними медико-біологічними проблемами. Таким чином, це забезпечує удосконалення учбово-виховного процесу, поглиблення теоретичних знань студентів, удосконалення їх навичок в конкретній області діяльності та підготовку ерудованих спеціалістів, здатних кваліфіковано вирішувати професійні завдання [4, 5]. Багаторічний досвід різних вузів, в тому числі і медичних, переконливо довів, що ефективним засобом поліпшення якості підготовки фахівців стало широке залучення студентів до добре організованої, методично продуманої науково-дослідницької роботи за умови її тісного зв'язку з навчальним процесом і профілем майбутньої спеціальності [2]. Сучасне суспільство особливо потребує фахівців-професіоналів, психологічно стійких і ціннісно орієнтованих суб'єктів діяльності, здатних діяти в складних та екстремальних ситуаціях, просувати медичну науку і практику відповідно до професійних цінностей і сучасних вимог.

Основна частина. Молодий фахівець повинен бути здатним до системної дії в професійній

ситуації, до аналізу і проектування своєї діяльності, власних дій в умовах невизначеності, володіти прагненням до самовдосконалення (самопізнання, самоконтролю, самооцінці, саморегуляції і саморозвитку) і прагнути до творчої самореалізації. Ситуація, що склалася, підкреслює важливість забезпечення інноваційного характеру медичної освіти на основі ефективного взаємозв'язку академічних знань, науково-дослідних умінь і практичних навичок надання медичної допомоги [7, 8].

Дослідницькі вміння студентів медичних вузів є ключовими в компетенції майбутнього лікаря, які необхідні для поєднання традиційности та інноватики в медичній професії, розширення сфери діяльності лікаря нових способів лікування та діагностики в сучасному світі [6].

У ході аналізу досвіду роботи медичних вузів було виявлено, що немає спеціальних дисциплін, які б формували у майбутніх лікарів дослідницькі вміння [13, 14]. На нашу думку саме клінічні дисципліни повинні бути базою, для формування дослідницьких навичок у майбутніх лікарів. Немає також і чіткої думки, щодо поняття «дослідницьких вмінь», однак аналіз публікацій показує, що дослідницькі вміння мають поєднувати у собі цілеспрямовані дії, які базуються на системі раніше засвоєних професійних знань, вмінь та навичок в пізнавальній діяльності майбутніх лікарів, які відповідають логіці наукового пошуку [1].

У сучасній освіті є достатній досвід різноманітних форм та методів організації науково-дослідницької роботи студентів - це студентські наукові гуртки, товариства, школи молодих вчених. Однак в педагогічному вихованні є важливим не тільки включити студента в науково-дослідницьку діяльність (підготовку публікацій, участь в науково – практичних конференціях, олімпіадах, проектних роботах, написанню рефератів), але і ціннісний аспект цієї діяльності та потенціал у розвитку самої особистості студента [3, 9].

У процесі проведення дослідницької роботи студент має можливість приймати складні рішення, долати складності, вирішувати наукові протиріччя, це дає можливість розвитку особистості з її характером та цінностними орієнтаціями. Формування особистості є дуже важливим в майбутній професійній діяльності лікаря.

Формування дослідницьких та наукових навичок у багатьох медичних вузах відбувається в рамках роботи студентського наукового гуртка, який сприяє активній науковій діяльності студентів. Однак необхідно особливу увагу приділяти залученню перспективних студентів до роботи по засвоєнню методики, методології та плануванню наукових досліджень. Для цього необхідно проводити індивідуальну роботу зі студентами, які проявили інтерес до занять науковою діяльністю та організовувати роботу наукового гуртка зі спільними інтересами викладачів, студентів та аспірантами. Виконання дослідницьких і творчих проектів у співпраці зі студентами старших курсів та викладачами кафедр сприяє розвитку у студентів навичок оціночно-рефлексивного аналізу діяльності, критичного осмислення інформації [10]. Виховання професійної самосвідомості майбутніх лікарів і вчених-дослідників особливо результативно також під час спільних чергувань в клініці. У такій невимушеній обстановці, яка має до взаєморозуміння, вирішальне значення має приклад самого викладача: його поведінка, мова, коло інтересів і захоплень стають прикладом для студентів. Часто саме тут знаходиться вірний шлях до серця гуртківця [11].

Слід також велику увагу приділяти участі студентів у соціальних проектах на базі лікувальних та навчальних закладів міста та області на добровільних засадах, що сприяє розширенню ціннісних орієнтацій студентів медичних вузів на професію. Важливим аспектом становлення студента суб'єктом науково-дослідницької діяльності є і мотивація. Проблема розвитку мотивації в науково-дослідницькій діяльності існує багато років, однак вона вкрай стає гострою при впровадженні нових стандартів навчання, а також у зв'язку з необхідністю підготовки високоспеціалізованих фахівців на основі новітніх досягнень науки і техніки, а також з урахуванням вимог сучасного рівня інноваційного розвитку галузей медицини. Саме мотиви виконують цілеутворюючу і змістотворну функції в діяльності. Мотиви - це внутрішні сили, пов'язані з потребами особистості і які спонукають її до певної діяльності [11, 12]. Мотив надає діяльності особистісний сенс. Тому важливою ланкою є не лише внутрішня мотивація наукової творчості (потреба людини в пізнанні, задоволення від процесу придбання знань, прагнення до інтелектуального успіху) а й зовнішня (перспектива зайняти гідне соціальне становище, знайти високооплачувану роботу).

Також необхідно звернути увагу на роль академічної мобільності у процесі підвищення наукового потенціалу студентів. Зростання академічної мобільності у формі студентських та викладацьких обмінів з закордонними університетами в даний час є одним з пріоритетних направлень. Мобільність учасників освітніх правовідносин на рівні вищої професійної освіти представляла і представляє собою один з основних принципів організації освітнього процесу в умовах становлення Болонської системи. Необхідно відзначити, що академічна мобільність - це не просто переміщення студентів, викладачів і дослідників в освітніх цілях між українськими і

закордонними вищими навчальними закладами, не просто елемент міжнародного співробітництва. Це, скоріше, особистісна якість учасників освітніх правовідносин, розвитку якого потрібно сприяти як всередині вищих навчальних закладів (за допомогою проведення конференцій, семінарів, на яких надається потрібна інформація, створення спеціальних структур, які займаються цією організацією, а також за допомогою відкритості вузів до співпраці). При цьому академічна мобільність - це лише одна з граней мобільності в контексті Болонських перетворень. Болонський процес вимагає більш широкої парадигми мобільності, ніж просто соціально-культурний обмін. У зв'язку з цим особливого значення набуває віртуальна мобільність, заснована на використанні інтернету, електронних бібліотек, віртуальних наукових заходів (семінарів, конференцій) [14].

Велику роль у інтегруванні наукової діяльності та освіти, а також розвитку вузівської науки і великих науково-освітніх центрів відіграє держава, яка повинна підтримувати науково-дослідну діяльність державними цільовими програмами.

Питання інтеграції науки і освіти можливо вирішити за допомогою:

- створення необхідних умов для формування і функціонування базових кафедр провідних вузів в академічних інститутах, а також галузевих лабораторій у вузах; створення та підтримка діяльності інтегрованих науково-освітніх структур, університетських і міжуніверситетських комплексів;
- державної підтримки українських науково-педагогічних колективів і молодих вчених за допомогою надання грантів для проведення досліджень;
- розвитку інноваційних і дослідницьких університетів.

Відсутність необхідних важелів стимулювання наукової діяльності студентів багато в чому погіршує становище. Саме тому інструменти, необхідні для вирішення проблеми і зазначені нами вище, - це свого роду і є ті самі важелі стимулювання. Дійсно, для того щоб наукова сфера стала більш цікавою і відкритою для студентів, робота в її рамках повинна на конкурсній основі заохочуватися матеріально за допомогою премій, грантів, стипендій тощо.

«Університет більше не те тихе місце, де можна неквапливо вчити, займатися наукового діяльністю і споглядати Всесвіт, як в минулі століття. Це великий, складний, відповідальний, конкурентний бізнес, що вимагає постійних масштабних інвестицій», така думка була висловлена на семінарі «Болонья 2020: розкриття потенціалів Європи – внесок в покращення світу» в Генті в 2008 році. З цим дуже складно не погодитись.

Заключення. Таким чином, розвиток наукового потенціалу студентів медиків, інтеграція науки та медичної освіти – це складна, потребуюча значних зусиль, особливо державних, робота не лише у складанні стратегій та концепцій, але і в галузі їх реалізацій.

Підвищення наукового потенціалу студентів, розвиток усіх форм академічної мобільності та інтеграції науки та освіти є важливою ланкою до зміни самої суті медичної освіти та виходу на новий рівень.

References

1. Altet M. Formateurs enseignants: quelle professionnalisation? [Formation et professionnalisation des enseignants] *Collection Ressources.* 2003; 3: 114-5.
2. Aleksyeyenko TF, Anishchenko VM, Ball HO, ta in. *Bila knyha natsionalnoi osvity Ukrainy*. Za zah red akad VH Kremenya; NAPN Ukrainy. Kyiv: Inform systemy; 2010. 342 p. [Ukrainian]
3. Husak TM, Malinko OH. Pidvyshchennya samostiynosti studentiv pid chas vyvchennya inozemnykh mov. *Pedahohika i psykholohiya*. 2000; 4: 61-8. [Ukrainian]
4. Kolisnyk-Humenyuk YuI. *Formuvannya profesiyno-etychnoi kultury maybutnikh fakhivtsiv u protsesi humanitarnoi pidhotovky v medychnykh koledzhakh*. Monohrafiya. Lviv: «Kray»; 2013. 296 p. [Ukrainian]
5. Kuzminskiy AI. *Pedagogika vishchoyi shkoli*. Navch posibnik. K: Znannya; 2005. 486 p. [Ukrainian]
6. Novikov DO. Pravove rehulyuvannya pratsi osib u sferi medychnoi diyalnosti za chasiv Kyivskoi Rusi. *Zbirnyk naukovykh prats Kharkivskoho natsionalnoho pedahohichnoho universytetu imeni HS Skovorody «PRAVO».* 2012; 19: 73-7. [Ukrainian]
7. Panina TS,Vavilova LN. *Sovremennyie sposobyi aktivizatsii obucheniya.* Uchebnoe posobie [Modern ways of activating learning] M: Izdatelskiy tsentr «Akademiya»; 2008. 176 p. [Russian]
8. Prykhodko VV. *Strategiya reformy natsionalnoyi vyshchoyi shkoly*. Monografiya. Dnipropetrovsk: Zhurfond; 2014. 460 p.
9. Sander Th. *Structural Aspects of Teacher Education in Germany today – a Critical View*. Osnabrück: Th. Sander; 2001. 19 p.
10. Stupina SB. *Tehnologii interaktivnogo obucheniya v vyisshey shkole* [Technologies of interactive learning in higher education]. M: Izdatelskiy tsentr «Nauka»; 2009. 52 p. [Russian]

11. Systema upravlinnya yakistyu za mizhnarodnymy standartamy ISO 9001:2015. 2016. 22 p. Available from: http://khoda.gov.ua/image/catalog/files/%209001.pdf [Ukrainian]
12. Tretyakova EM. Orhanyzatsyya samostoyatelnoy raboty studentov kak forma uchebnoho protsessa v vuze. *Vektor nauky THU. Seryya: pedahohyka, psykholohyya*. 2015; 4(23): 200-4. [Russian]
13. Tymchuk LI, Leshchenko MP. *Tsyfrovi naratyvy v navchanni maybutnikh mahistriv osvity: istoriya, realiyi, perspektyvy rozvytku* [Digital narratives in the training of future masters of education: history, realities, prospects of development]. Kyiv SAMMIT–KNYHA; 2006. 390 p. [Ukrainian]
14. Zinchenko YP, Volodarskoy IA. *Psihologo-pedagogicheskoe soprovozhdenie realizatsii innovatsionnyih obrazovatelnyih programm* [Psychological and pedagogical support of the implementation of innovative educational programs]. M: Izd-vo MGU; 2007. 120 p. [Russian]

УДК 61:378.091-057.87:001.895

ОСОБЕННОСТИ ФОРМИРОВАНИЯ НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКОГО ПОТЕНЦИАЛА У СТУДЕНТОВ ВЫСШИХ МЕДИЦИНСКИХ УЧЕБНЫХ ЗАВЕДЕНИЙ В УСЛОВИЯХ ИННОВАЦИОННЫХ ТЕХНОЛОГИЙ

Шастун Н. П., Кальбус А. И., Макаров С. А., Букреева Ю. В.

Резюме. В статье рассматриваются вопросы развития научно-исследовательского потенциала студентов медиков, важность обеспечения инновационного характера медицинского образования на основе эффективной взаимосвязи академических знаний, научно-исследовательских умений и практических навыков. Рассматривается проблема формирования личности и мотивации у студентов медицинских учреждений и роль академической мобильности в процессе повышения научного потенциала студентов.

В статье обсуждаются преимущества и недостатки в интегрировании научной деятельности и образования, а также развитие вузовской науки и крупных научно-образовательных центров в стране. Рассматриваются аспекты расширения ценностных ориентаций студентов медицинских вузов в профессию. Авторы указывают на такую проблему в современном медицинском образовании, как отсутствие системного подхода к формированию исследовательских навыков у студентов - отмечается, что в учебных программах медицинских вузов нет отдельно выделенной дисциплины, изучение которой развивало бы эти навыки у будущих исследователей.

Авторами рассмотрена роль развития в настоящее время форм и методов воспитания у студентов научно-исследовательских качеств, таких как студенческие научные общества, школы молодых ученых; проанализирована роль преподавателя и научного руководителя в развитии этих качеств у учащихся. Отдельно рассматривается понятие академической мобильности, которое в условиях стремительно развивающихся информационных технологий, приобрело значительно большие масштабы, и теперь включает в себя так называемую виртуальную мобильность.

Авторы обращают внимание на растущую роль академической мобильности в процессе формирования научно-исследовательского потенциала студентов. Освещена проблема формирования личности и мотивации у учащихся высших медицинских заведений.

Отдельно рассмотрена проблема мотивации к увеличению научно-исследовательского потенциала студентов. Авторы считают, что следует уделять внимание как внутренней мотивации к научной деятельности, так и внешней мотивации (перспектива занять высокое положение в обществе, высокооплачиваемая работа), что является задачей не только высшего учебного заведения, но и государства в целом.

Статья обсуждает преимущества и недостатки в интегрировании научной деятельности и образования, а также развитие вузовской науки и крупных научно-образовательных центров в стране. Рассмотрены аспекты расширения ценностных ориентаций медицинских вузов в профессию.

Ключевые слова: научно-исследовательский потенциал, инновационные технологии, академическая мобильность, интеграция научной деятельности.

UDC 61:378.091-057.87:001.895

Features of Research Potential Formation in Students of Higher Medical Institutions in Conditions of Innovative Technologies

Shastun N., Kalbus O., Makarov S., Bukreiva Y.

Abstract. The article presents the problem of developing the research potential of students of medical higher educational institutions. The authors emphasized the importance of providing an innovative approach to medical education based on the effective interconnection of academic knowledge, research skills and practical skills. The authors pointed out such a problem in modern medical education as a lack of systematic approach to

the formation of research skills in students. It is noted that the curricula of medical universities do not have a definite discipline that would develop these skills in future researchers.

The authors considered the role of the forms and methods of education in students' research skills formation, namely student scientific societies, schools of young scientists, etc. We also analyzed the role of the teacher and supervisor in the development of these qualities. Separately, the concept of academic mobility is considered, which, in the conditions of rapidly developing information technologies, has acquired a much larger scale and now include the so-called virtual mobility.

The authors draw attention to the growing role of academic mobility in the process of shaping the research potential of students. The problem of personality formation and motivation in students of higher medical institutions was highlighted. For example, the role of students' participation in social projects based on medical and educational institutions of the city was considered, which, according to the authors opinion, contributed to the formation of the right value orientations for the profession. The problem of motivation to increase the research potential of students was also highlighted.

Conclusion. The authors believe that attention should be paid to both internal motivation for scientific activities (the need for knowledge, getting pleasure from the process of acquiring of new knowledge, the desire for intellectual self-improvement, etc.) and external motivation (the prospect to occupy a high position in society, highly paid job, etc.), which is the task not only for a medical higher educational institution, but also for the state on the whole. The advantages and disadvantages in the integration of scientific activities and education, as well as the development of university science and major scientific and educational centers in the state were discussed in the article. Aspects of the expansion of value orientations of medical schools in the profession were considered.

Keywords: science and technology potential, innovative technologies, academic mobility, integration of science and technology.

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 29.07.2019 р.
Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

БІОЛОГІЧНІ НАУКИ

DOI: 10.26693/jmbs05.01.322
УДК 616.83–053.6–053.8(045)

Єрмішев О. В.

ОСОБЛИВОСТІ ВІКОВОЇ ВЕГЕТОЛОГІЇ ЧОЛОВІКІВ МОЛОДОГО ТА СЕРЕДНЬОГО ВІКУ

**Донецький національний університет імені Василя Стуса,
Вінниця, Україна**

o.yermishev@donnu.edu.ua

Запропоновано використовувати функціонально–вегетативну діагностику для визначення функціонального стану організму чоловіків шляхом виявлення вікових особливостей статусу вегетативної нервової системи.

Для діагностики використовують функціонально–вегетативну діагностику за методом В. Макаца. Було обстежено 80 людей чоловічої статі, віком 21–51 років. Вивчали біоелектричну активність 12–ти симетричних пар функціонально–активних зон шкіри (24 ФАЗ), 12 на руках та 12 на ногах, які відображають функціональну активність симпатичної та парасимпатичної нервової системи. Отриманні в мкА дані ФВД переводять в відносні значення.

Методологія функціонально–вегетативної діагностики вперше дозволила ідентифікувати гіпотетичні акупунктурні канали, виявити їх системну взаємозалежність і доказати її безпосереднє відношення до вегетативного гомеостазу людини. Акупунктурні канали мають інформаційно–взаємозалежну комплексну структуру, яка контролюється космофізичною залежністю (функціональним двох годинним біоритмом) і трьома типами системних реакцій: синхронною, асинхронною і парадоксальною. Нами встановлена специфіка впливу каналів BL–SP на спрямовану активність інших систем: їх збудження обумовлює пригнічення інших каналів (і, навпаки) і залежить від пози (орто– і кліностатики) при проведенні функціонально–вегетативної діагностики. Для визначення нормальних значень вегетативних станів та відхилень від норми використовується аналіз не абсолютних значень показників, а вегетативний коефіцієнт kV, який відображає співвідношення симпатичної та парасимпатичної активності ЯН та ІНЬ каналів. Функціонально–вегетативна система обстеженого контингенту чоловіків є специфічною біофізичною реальністю з особливою системно–вегетативною динамікою. Спрямована системна активність в чоловічій групі спостереження характеризується функціональною нестабільністю і "парадоксально–хаотичним" співвідношенням, яке важко піддається аналізу. Аналіз отриманих даних в чоловічій групі зрілого віку (21–50 р.) свідчить, що в зоні ПА–зн перебувають 27,5% обстежених; в зоні ПА–в 26,3%; в зоні ФкП 17,5%; в зоні ВР 11,3%; в зоні ФкС 8,8%; в зоні СА–в 6,3% і в зоні СА–зн 2,5%. Проведений аналіз дисперсії рівнів вегетативної рівноваги у чоловіків групи спостереження за «критичними зонами» свідчить що в зоні парасимпатичної активності заходиться 53,8% чоловіків, в зоні функціональної рівноваги 37,5% і зоні симпатичної активності 8,8%.

Виявлений нами в результаті дослідження рівень групової парасимпатикотонії свідчить про виснаження та порушення процесів адаптації та самоорганізації в організмі.

Ключові слова: симпатикотонія, парасимпатикотонія, вегетативний гомеостаз, вегетативний коефіцієнт, вегетативний коефіцієнт.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Стаття є фрагментом комплексних ініціативних досліджень статевовікових особливостей (за окремими роками життя та за окремими віковими групами) вегетативного статусу організму людини.

Вступ. Одна головних задач в віковій фізіології дорослого віку та геронтології – це визначення із багатьох діагностичних ознак, характеризуючих різні параметри організму (імунний статус, стан

серцево–судинної системи, психіки тощо), найбільш значимих, які реально відображають динаміку старіння. Відомо, що процеси старіння на молекулярному і клітинному рівні виражаються в вікових змінах параметрів основних функціональних систем організму (ФСО). За П. К. Анохіним [1] однією з головних ФСО являється кардіо–респіраторна система (КРС), динаміку вікових змін якої можна спостерігати за 15 основними параметрами, з яких 5 найбільш значимих для характеристики вікових змін. Але ці 5 параметрів не продемонстрували стійкої різниці в рамках традиційних підходів при вивченні динаміки вікових змін. Нами було запропоновано використовувати функціонально–вегетативну діагностику для визначення функціонального стану організму чоловіків дорослої групи шляхом виявлення вікових особливостей статусу вегетативної нервової системи.

Вегетативна нервова система (ВНС) являється частиною нервової системи, яка відповідає за підтримку гомеостазу разом з ендокринною та імунною системами [2]. ВНС має життєво важливе значення в повсякденному житті, модулюючи гомеостатичні реакції для задоволення метаболічних, рухових, емоційних потреб людини і впливаючи на когнітивні функції [4, 5, 6]. Відомий факт, що власне баланс між симпатичним та парасимпатичним статусом є необхідний для правильної роботи більшості вісцеральних органів особливо серцево–судинної системи. Центральні вегетативні центри та шляхи регулюють різні функції організму, такі як дихальна, серцево–судинна, травна, ендокринна та багатьма іншими [7, 8].

Розлади ВНС були описані при багатьох захворюваннях [9, 10] і можуть бути первинними або вторинними по відношенню до них. Кількість хронічних захворювань, таких як цукровий діабет, гіпертонія та артрит зростає у всьому світі і їх патогенез пов’язують також з дисфункцією ВНС. Хронічні захворювання зазвичай починаються зі змін у вегетативних функціях і навпаки, їх дисфункція може призвести до захворюваності та смертності від хронічних захворювань, які прогресують з віком. І звичайно старіння людини також пов'язане зі змінами у вегетативних функціях [9, 10, 11, 12].

Метою даної **роботи** було дослідити і виявити можливі особливості вегетативного статусу чоловіків молодого та середнього віку (21–51 рік), що допоможе зрозуміти механізми вегетативної регуляції фізіологічних функцій.

Матеріал та методи дослідження. Різноманітні захворювання проявляються трансформацією електошкірного опору в певних функціонально–активних зонах (ФАЗ) шкіри, які топографічно співпадають з ходом 12 класичних акупунктурних меридіанів. Для діагностики використовують кореляції між змінами електропровідності в 24 репрезентативних ФАЗ (характеризують стан меридіана в цілому) і станом класичних акупунктурних меридіанів, «визначаючих» функціональний стан відповідних їм внутрішніх органів і систем організму.

За допомогою Функціонально–вегетативної діагностики (ФВД) за методом В. Макаца [13] нами було обстежено 80 людей чоловічої статі, віком 21–51 років, які проходили санаторно–курортне оздоровлення в санаторіях України. ФВД двічі проводилася в першій половині дня (10^{00}–12^{00}). Вивчали біоелектричну активність 12–ти симетричних пар функціонально–активних зон шкіри (24 ФАЗ), 12 на руках та 12 на ногах, які відображають функціональну активність симпатичної та парасимпатичної нервової системи, проведено 1920 тестувань.

ФВД за методом В. Макаца та прилади для його здійснення офіційно дозволені МОЗ України «Нова медична техніка і нові методи діагностики» (№ 5 від 25.12.91 р.; № 1.08–01 від 11.01.94 р.) та Вченою радою МОЗ України (№ 1.08–01 від 11.01.94 р.).

Для ФВД використовується прилад ВІТА 01 М, напруга в замкнутому колі якого не перевищує рівнів мембранних потенціалів (1–5 мкА; 0,03 – 0,6 В) і який не потребує для своєї роботи зовнішніх джерел енергії. Має 3 діагностичні електроди, базовий електрод акцептор електронів (АЕ) – випукла пластинка з спеціального сплаву, попередньо покрита окисною плівкою (5х7 см) та 2 спарених діагностичні елек-троди (ДЕ – донори електронів) у вигляді посрібленої пари, які розта-шовані в ебонітових чашках діаметром 1 см і обгорнуті поролоновими прокладками. Базовий електрод (АЕ) фіксується спеціальним паском через вологу прокладку (змочену фізіологічним розчином) в пупковій області (центральна мезогастральна ділянка (0–зона) з натягом середньої щільності для створення стабільних умов обстеження. Діагностичні електроди (ДЕ) також зволожуються фізіологічним розчином. Процедура проводиться в ортостатичному положенні людини. В процесі тестування електроди ДЕ під прямим кутом з незначним тиском (на рівні дотику), одночасно контактують з кожною парою симетричних ФАЗ (ліва–права на кожній кінцівці) протягом 1–4 секунд до одержання стабільних показників в мікроамперах. Через кожні 3 контакти з ФАЗ електроди пов-торно зволожуються фізіологічним розчином. Отриманні в мкА дані ФВД переводять в відносні значення.

Усі досліди 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.

Результати дослідження та їх обговорення. З точки зору теорії функціональних систем П. Анохіна, традиційний органний принцип забезпечення фізіологічних функцій втрачається. Одні і ті ж органи і тканини для забезпечення своєї специфічної діяльності використовують різні функціональні системи та комплекси.

Східна медицина поділила функціональні системи організму, до яких відносяться акупунктурні меридіани (канали) людини на дві групи, підкреслюючи при цьому цілісність та взаємозалежність внутрішнього і зовнішнього середовищ.

Перша група – функціональні системи ЯН (LI – товстий кишківник, ST – шлунок, TE – потрійний обігрівач, лімфатична система, SI – тонкий кишківник, GB – жовчний міхур і BL – сечовий міхур). Вони забезпечують виконавчу функцію, процеси збудження і згідно матеріалістичному розумінню відповідають симпатичній нервовій системі (СНС).

Друга група – функціональні системи ІНЬ (LU – легені, SP – селезінка – підшлункова залоза, PC – перикард, HT – серце, LR – печінка і KI – нирки). Вони забезпечують процеси накопичення енергії, обумовлюють стан спокою (пригнічення) і відповідають парасимпатичній нервовій системі (ПНС).

Методологія ФВД за методом В. Макаца вперше дозволила ідентифікувати гіпотетичні акупунктурні канали, виявила їх системну взаємозалежність [14] і доказала її безпосереднє відношення до вегетативного гомеостазу людини [15]. Принциповим моментом ідентифікації акупунктурних каналів виступає вертикально упорядкована динаміка (по збудженню, або пригніченню) активності вибраного для аналізу каналу, яка обумовлює відповідне горизонтальне розташування залежних системних рядів.

Сьогодні зрозуміло, що системні реакції є відображенням функціонально–інформаційної взаємозалежності, окремими ланками якої виступає необхідність спрямованої підтримки і постійного контролю за динамічною вегетативною сталістю.

Дане положення передбачає наявність окремих функціональних груп (комплексів), спрямованих на забезпечення (функціональну підтримку) адаптаційних реакцій організму за дії впливу факторів зовнішнього і внутрішнього середовища. Іншими словами, акупунктурні канали повинні мати інформаційно–взаємозалежну комплексну структуру. Остання контролюється космофізичною залежністю (функціональним двох годинним біоритмом) і трьома типами системних реакцій: синхронною, асинхронною і парадоксальною. При цьому ФК–1 та ФК–2 об'єднані синхронною взаємозалежністю своїх базових функціональних систем BL–SP. Виділяють 4 функціональні комплекси (ФК) [16].

Перший базовий комплекс (ФК–1) формують традиційні акупунктурні канали BL–ST–GB (ЯН група, симпатична активність). При цьому перевага активності BL (в системному співвідношенні BL–SP) обумовлює відповідну вегетативну спрямованість (ЯН, перевага симпатичної активності) в загальній системній взаємозалежності.

Другий базовий комплекс (ФК–2) формують традиційні акупунктурні канали SP–KI–LR (ІНЬ група, парасимпатична активність). При цьому перевага активності SP (в системному співвідношенні SP–BL) обумовлює відповідну вегетативну реакцію (ІНЬ, перевага парасимпатичної активності) в загальній системній взаємозалежності.

Третій базовий комплекс (ФК–3) формують традиційні акупунктурні канали LI–TE–SI (ЯН група, симпатична активність) – переважна активність яких обумовлює симпатичну (ЯН) спрямованість вегетативного гомеостазу. При цьому в ФК–3 пейсмекером (водієм ритму) виступає функціональна система TE.

Четвертий комплекс (ФК–4) формують акупунктурні канали LU–PC–ST (ІНЬ група, парасимпатична активність). – переважна активність яких обумовлює парасимпатичну (ІНЬ) спрямованість вегетативного гомеостазу, а пейсмекером (водієм ритму) виступає функціональна система PC.

Чотири комплекси формують функціонально–вегетативну систему (ФВС), яка має безпосереднє відношення до вегетативного гомеостазу (формує і контролює його). В свою чергу її активність контролює перший функціональний комплекс, безпосередньо залежний від фази місячної активності, поляризованого сонячного світла і УФ випромінювання. Їх чинники формують добовий двогодинний функціональний біоритм – вегетативний маятник.

Специфічною ознакою окремих ФК є однотипні (синхронні, асинхронні або парадоксальні) реакції, обумовлені динамікою збудження (пригнічення) ведучої системи впливу. Указані типи взаємодії постійно супроводжують любі функціональні зміни на протязі існування біологічного об'єкту (включаючи періодичні зміни активного образу життя на пасивний і, навпаки). При цьому парадоксальні реакції виступають невідомим раніше інформаційним фактором, який контролює динаміку функціонально–вегетативного гомеостазу і спрямований на нормалізацію його патологічних відхилень [17].

Нами встановлена специфіка впливу каналів BL–SP на спрямовану активність інших систем: їх збудження обумовлює пригнічення інших каналів (і, навпаки) і залежить від пози (орто– і кліностатики) при проведенні ФВД.

З біофізичної точки зору функціональна активність окремих акупунктурних зон не являється носієм базової інформації. Але співвідношення ЯН / ІНЬ синдромів безпосередньо указує на перевагу системного збудження (симпатична спрямованість функціонально–вегетативної активності), або пригнічення (парасимпатична спрямованість функціонально –вегетативної активності) [18].

Симпатичний і парасимпатичний відділи ВНС на органному рівні є виконавцями функціонально–інформаційної програми вегетативного контролю. Для визначення нормальних значень вегетативних станів та відхилень від норми використовується аналіз не абсолютних значень показників, а вегета-тивний коефіцієнт kV [19]. Вегетативний коефіцієнт (kV) відображає співвідношення симпатичної та парасимпатичної активності ЯН та ІНЬ каналів за формулою (1):

$$\mathbf{kV = \sum ЯН / \sum ІНЬ}, \quad (1)$$

де ∑ ЯН – сума діагностичних показників ЯН каналів, ∑ ІНЬ – сума діагностичних показників ІНЬ каналів в мкА;

Відповідно, при значеннях коефіцієнта відхилення від норми понад одиниці буде спостерігатися симпатична активність і при значеннях менше одиниці – парасимпатична активність (**табл. 1**).

У першу чергу розглянемо системно–комплексну залежність ЗВ, яка свідчить про наступне.

Спрямована системна активність в чоловічій групі спостереження характеризується функціональною нестабільністю і «парадоксально–хаотичним» співвідношенням, яке важко піддається аналізу (**табл. 2**). В тім подібна ситуація не буде насторожувати, бо майже у кожної дорослої людини в наявності існують набуті функціональні (або органні) розлади, які обумовлюють біофізичну реальність і специфіку вікових механізмів функціонально–вегетативного патогенезу.

Для прикладу розглянемо системну взаємозалежність акупунктурних каналів та комплексів при збудженні базової системи каналу BL в чоловічій групі зрілого віку. Збудження до і вище зони функціональної норми обумовлює реакцію синхронного збудження каналу SP, що є головною ознакою та асинхронне пригнічення інших функціональних систем. При цьому по всіх групах спостереження зберігаються типові ознаки окремих функціональних комплексів (**рис. 1**).

Таблиця 1 – Нормативні показники вегетативного гомеостазу (вегетативної дисперсії) по величні kV

Парасимпатична активність (ПСА)		Вегетативний гомеостаз			Симпатична активність (СА)	
значна	виражена	Зона ФК ПСА	Зона рівноваги	Зона ФК СА	виражена	значна
0,75 і <	0,76–0,86	0,87–0,94	0,95–1,05	1,06–1,13	1,14–1,25	1,26 і >

Примітка: зона ФК – зона функціональної компенсації.

Таблиця 2 – Специфіка функціонально–системної залежності в ЧГ спостереження

ФК–1			ФК–2			ФК–3			ФК–4		
BL	GB	ST	SP	LR	KI	SI	TE	LI	LU	PC	HT
+BL	П	П	↑	X	↓	↓	X	X	↓	П	X
↑	+GB	П	П	П	X	X	X	П	X	X	П
X	X	+ST	X	П	X	X	X	П	X	X	X
X	X	П	+SP	X	X	X	↓	↓	↓	П	X
↓	X	X	X	+LR	X	X	↓	П	П	П	X
X	↓	↓	X	X	+KI	X	X	П	П	П	X
П	П	↓	X	↓	П	+SI	X	П	↓	X	↓
П	П	↓	↓	П	↓	↑	+TE	↑	П	↓	П
П	П	П	↓	П	X	↑	X	+LI	X	↑	П
↓	П	П	↓	↑	↓	П	X	П	+LU	X	X
П	П	↓	П	↓	↑	X	П	↓	X	+PC	↑
↓	П	П	X	П	↑	X	П	X	↑	↑	+HT

Примітки: Типи реакцій: ↑ – збудження; ↓ – пригнічення; П – парадоксальна; X – хаотична (негативний варіант парадоксальної).

Одночасне синхронне збудження BL та SP призводить до автоматичного пригнічення функціональних систем LU, SI KI та викликає появу парадоксальних реакцій в функціональних системах ST

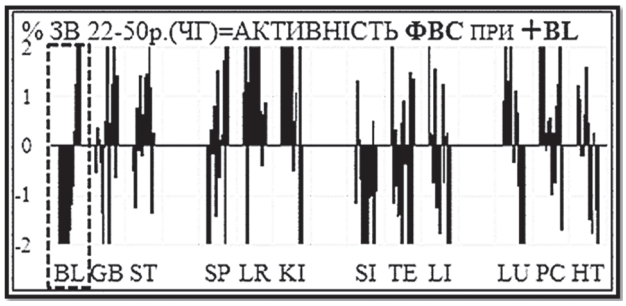


Рис. 1. Системна залежність (динаміка) ФВС при збудженні BL в чоловічій групі (ЧГ) спостереження

та GB. Цей адаптаційний механізм дозволяє підтримувати вегетативний гомеостаз в організмі при змінах умов життєдіяльності.

При пригнічені BL, тобто трансформації спрямованої активності ФВС з стану наростаючого збудження на стан наростаючого пригнічення (з "+" на "–", на прикладі ФВС BL) обумовлює зворотну системну залежність. При цьому вона формує аналогічні (зворотні) типи залежних системних реакцій (синхронну, асинхронну і парадоксальну), що свідчить про біофізичну реальність ФВС в цілому і особливості системно–комплексної залежності питань (**рис. 2**).

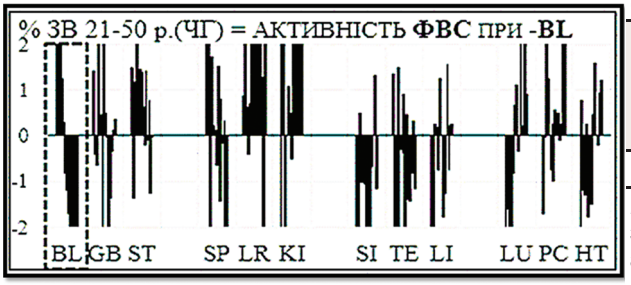


Рис. 2. Системна залежність (динаміка) ФВС при пригніченні BL в чоловічій групі (ЧГ) спостереження

Отримані в результаті нашого дослідження вегетативні коефіцієнти дозволяють визначити дисперсію (розсіювання) рівнів вегетативної рівноваги (РВР) і визначити стан функціонального (вегетативного) здоров'я в групі досліджуваних чоловіків. Крім цього це дозволяє виявити екологічну складову стану здоров'я населення в регіоні компактного проживання.

Аналіз отриманих даних в чоловічій групі зрілого віку (21–50 р.) свідчить (**табл. 3**), що в зоні ПА–зн (парасимпатикотонія значна) перебувають 27,5% обстежених; в зоні ПА–в (парасимпатикотонія виражена) 26,3%; в зоні ФкП (функціональна компенсація парасимпатикотонії) 17,5%; в зоні ВР (вегетативна рівновага) 11,3%; в зоні ФкС (функціональна компенсація симпатикотонії) 8,8%; в зоні СА–в (симпатикотонія значна) 6,3% і в зоні СА–зн (симпатикотонія значна) 2,5%.

Для практичної реалізації отриманих даних більше підходить логічний принцип розподілу «за критичними зонами». Виділять 3 критичні зони:

Таблиця 3 – Дисперсія рівнів вегетативної рівноваги в чоловічій групі спостереження (в%)

Роки життя	Рівні функціонально–вегетативної рівноваги (в%)						
	ПА–зн	ПА–в	ФкП	ВР	ФкС	СА–в	СА–зн
21–50 р.	27,5	26,3	17,5	11,3	8,8	6,3	2,5

парасимпатичної активності (ПА) входять зафіксовані випадки ПАзн+ПАв; допустимої функціональної рівноваги (ФР) входить сумарна кількість випадків ФкП+ВР+ФкС; та в критичну зону симпатичної активності (СА) входять зафіксовані випадки САв+САзн.

Проведений аналіз дисперсії РВР чоловічої групи зрілого віку по «критичним зонам» свідчить що в зоні парасимпатичної активності заходиться 53,8% чоловіків, в зоні функціональної рівноваги 37,5% і зоні симпатичної активності 8,8% (**табл. 4**).

Таблиця 4 – Дисперсія рівнів вегетативної рівноваги по «критичних зонах» в чоловічій групі спостереження (в%)

Роки життя	Критичні зони функціонально–вегетативної рівноваги (в%)		
	ПА (ПАзн + ПАв)	ФР (ФкП+ВР+ФкС)	СА (САв + САзн)
21–50 р.	53,8	37,5	8,8

Примітки: ПА – зона парасимпатичної активності; ФР – зона функціональної рівноваги; СА – зона симпатичної активності.

Виявлений нами в результаті дослідження рівень групової парасимпатикотонії свідчить про виснаження та порушення процесів адаптації та самоорганізації в організмі. При цьому мають на увазі, що ВНС реалізує свої функції зміною судинного тонусу, адаптаційних та трофічних реакцій і функціонального управління внутрішніми органами (що відповідає традиційним положенням східної медицини). Відомо, що статус ВНС (вегетативні порушення), по суті являються пусковим патогенетичним механізмом виникнення і розвитку любої функціональної патології, а також можуть характеризувати вікові і гендерні особливості населення.

Так NamKoong C. із співавторами за допомогою гемогенетичних методів встановили, що парасимпатична нервова система (ПНС) іннервує периферичні органи, такі як печінка, підшлункова залоза, регулює метаболізм та енергетичні процеси. Активація парасимпатичних нейронів викликала підвищення толерантності до глюкози, збільшувала споживання кисню та енерговтрати, а інгібування викликало протилежну реакцію. Ці результати вказують, що пряма активація ПНС знижує споживання їжі і масу тіла з паралельним збільшенням толерантності до глюкози. При стійкій довготривалій парасимпатикотонії це призводить до виснаження процесів отримання і споживання енергії в організмі, порушення процесів анаболізму, зниження активності ферментативних процесів та імунного статусу [20].

Вивчаючи особливості функціонування ВНС за різних факторів Баєв В. М. та інші виявили, що

гіпотрофія серця, зниження скоротливої функції та порушення релаксації лівого шлуночка при гіпотензії асоціюється із слабою симпатичною активністю на фоні парасимпатикотонії. А дослідження зв'язку суб'єктивних і об'єктивних ознак хронічних захворювань вен (ХЗВ) із станом АНС у чоловіків 30–50 років з артеріальною гипертензією (АГ) виявило, що у пацієнтів с вираженою парасимпатикотонією скарги, асоційовані с ХЗВ, зустрічаються значно частіше – це болі в ногах і стомлюваність при ходьбі, судороги в литкових м'язах, набряки та трофічні розлади нижньої частини голені [21, 22].

Вивчаючи залежність метеочутливості за вегетативним балансом організму Дунаєва О. В. та інші, встановили, що збільшення метеочутливості у чоловіків супроводжується завжди вираженою парасимпатикотонією, що в свою чергу збільшує ризик патології серцевосудинної системи [23].

В нормі симпатична і парасимпатична нервові системи в організмі забезпечують спрямовану підтримку і постійний контроль за динамічною вегетативною сталістю. Активація однієї із ланок ВНС автоматично провокує підвищення активності другої для збереження вегетативного гомеостазу. При тривалій, некомпенсованій активації однієї із ланок, виникають серйозні патологічні порушення в функціонуванні багатьох тканин, органів та систем, останнє контролюється подвійною іннервацією більшості внутрішніх органів. Обидва відділи ВНС функціонують як антагоністи і за рахунок подвійної іннервації більшості внутрішніх органів, забезпечують сталість динамічної рівноваги відповідних функцій, забезпечуючи періодичність більшості біохімічних і фізіологічних процесів, підтримуючи в межах норми біологічні константи і адаптацію організму до умов зовнішнього середовища.

Висновки. Функціонально–вегетативна система обстеженого контингенту чоловіків є специфічною біофізичною реальністю з особливою системно–вегетативною динамікою.

Аналіз отриманих даних вегетативної дисперсії в чоловічій групі 21–50 років свідчить, що в зоні значної парасимпатичної активності (ПА–зн) перебувають 27,5% обстежених; в зоні вираженої парасимпатичної активності (ПА–в) 26,3%; в зоні функціональної компенсації парасимпатикотонії (ФкП) 17,5%; в зоні ВР 11,3%; в зоні функціональної компенсації симпатикотонії (ФкС) 8,8%; в зоні вираженої симпатичної активності (СА–в) 6,3% і в зоні значної симпатичної активності (СА–зн) 2,5%.

Проведений аналіз дисперсії РВР чоловічої групи спостереження по «критичним зонам» свідчить, що в зоні парасимпатичної активності знаходиться 53,8% чоловіків, в зоні функціональної рівноваги 37,5% і зоні симпатичної активності 8,8%.

Перспективи подальших досліджень. Надалі планується продовжувати на доказовому рівні вивчати біофізичні і фізіологічні особливості фукціонування ВНС в організмі людини в різних вікових і гендерних групах.

References

1. Es`kov VM., Hadartsev AA., Filatova OE., Hadartseva KA. Vegetativnaya nervnaya sistema i funktsionalnaya assimetriya v gerontologii (obzor literaturyi). *Vestnik novish meditsinskih tehnologiy*. 2015; 1: 1–6. [Russian] DOI: 10.12737/8625
2. Marcos–Pérez D, Sánchez–Flores M, Maseda A, Lorenzo–López L, Millán–Calenti JC, Pásaro E, et al. Serum cortisol but not oxidative stress biomarkers are related to frailty: results of a cross–sectional study in Spanish older adults. *J Toxicol Environ Health A*. 2019; 82(14): 815–25. PMID: 31405343. doi: 10.1080/15287394.2019.1654639
3. Foster TC. Senescent neurophysiology: Ca2+ signaling from the membrane to the nucleus. *Neurobiol Learn Mem*. 2019; 164: 107064. PMID: 31394200. doi: 10.1016/j.nlm.2019.107064
4. Menelaos LB. The aging of the endocrine hypothalamus and its dependent endocrine glands. *Hormones*. 2012; 11 (3) : 241–53. PMID: 22908058. doi: 10.14310/horm.2002.1354
5. Zaidi SK, Shen W, Azhar S. Impact of Aging on Steroid Hormone Biosynthesis and Secretion. *Open Longevity Science*. 2012; 6: 1–30. doi: 10.2174/1876326X01206010001
6. Subbalakshmi NK, Adhikari PM, Rajeev A, Asha K, Jeganathan PS. Singapore Independent predictors of cardiac parasympathetic dysfunction in type 2 diabetes mellitus. *Med J*. 2008; 49(2): 121–8.
7. Parashar R, Amir M, Pakhare A, Rathi P, Chaudhary L. Age Related Changes in Autonomic Functions. *J Clin Diagn Res*. 2016; 10 (3): 11–5. PMID: 27134865. PMCID: PMC4843251. doi: 10.7860/JCDR/2016/16889.7497
8. Hunt NJ, Kang SWS, Lockwood GP, Le Couteur DG, Cogger VC. Hallmarks of Aging in the Liver. *Comput Struct Biotechnol J.* 2019; 17: 1151–61. PMID: 31462971. PMCID: PMC6709368. doi: 10.1016/j.csbj.2019.07.021
9. Krisko A, Radman M. Protein damage, ageing and age–related diseases. *Open Biol.* 2019; 9: 180249. PMID: 30914006. PMCID: PMC6451363. doi: 10.1098/rsob.180249
10. Donato AJ, Machin DR., Lesniewski LA. Mechanisms of Dysfunction in the Aging Vasculature and Role in Age–Related Disease. *Circulation Research*. 2018; 123(7): 825–48. PMID: 30355078. PMCID: PMC6207260. Doi: 10.1161/CIRCRESAHA.118.312563

11. Angela YC, Vegard FS, Tyrovolas S, Kassebaum NJ, Dieleman JL. Measuring population ageing: an analysis of the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet Public Health.* 2019; 4(3): 159–67. doi: 10.1016/S2468–2667(19)30019–2
12. Mather M, Jacobsen LA., Pollard KM. Aging in the United States. *Population Bulletin*. 2015; 70(2): 1–23.
13. Makats V, Makats Dm, Makats Den, Makats E. *Pover–informational system of the person (biophysical basics of Tsen–Tsu Therapy).* Vinnytsia: «Naukova Initsiatyva»; 2005. 215 p. [Ukrainian]
14. Yermishev O. Peculiarities of functional–vegetative homeostasis of preschool–age females (first childhood). *Biologija.* 2019; 65(1): 56–65. DOI: 10.6001/biologija.v65i1.3987
15. Makats OD. Biophysical atlas of functional systems. *Modern rehabilitation technologies.* 2015; 2(2): 11–8. [Ukrainian]
16. Makats VG, Makats E, Makats Dm, Makats Den. First principle issue of functional rehabilitation identification of the traditional channels of Zhengyi therapy as the problem of functional rehabilitation. *Journal of Education, Health and Sport.* 2015; 5(8): 367–84. [Polish]. DOI :10.5281/zenodo.29590
17. Makats VG. Vegetative essence of acupuncture (functional–vegetative laws) information 14). *Modern rehabilitation technologies.* 2017; 3(6): 1–9. [Ukrainian]
18. Makats VG, Makats E, Makats Dm, Makats Den. Sovremennyie problemyi diagnostiki vegetativnogo gomeostaza. Printsipialnaya originalnost novogo funktsionalnogo napravleniya (chast 1). *Refleksoterapevt.* 2011; 12: 3–21. [Russian]
19. Makats VG, Nagajchuk VI, Makats EF, Yermishev OV. *Uknown Chinese Acupuncture (Problems of Vegetative Pathogenesis).* Vinnytsia: «Naukova Initsiatyva»; 2017. 286 p.
20. NamKoong C, Song WJ, Kim CY, Chun DH, Shin S, Sohn JW, et al. Chemogenetic manipulation of parasympathetic neurons (DMV) regulates feeding behavior and energy metabolism. *Neuroscience Letters*. 2019; 712: 134356. PMID: 31470043. Doi: 10.1016/j.neulet.2019.134356
21. Baev VM, Agafonova TYu. Patogeneticheskaya rol avtonomnoy nervnoy sistemyi v remodelirovanii serdtsa pri arterialnoy gipotenzii u molodyih zhenschin. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2019; 18(1): 67–72. [Russian] doi: 10.15829/1728–8800–2019–1–67–72
22. Baev V.M., Vagapov T.F., Shmeleva S.A. Severe parasympathicotonia in men with hypertension is accompanied by an increase in the chronic venous diseases' signs. *Russian Journal of Cardiology*. 2019; 1: 52–5. [Russian] doi: 10.15829/1560–4071–2019–1–52–55
23. Dunaeva OV, Korovina LD. The Dependence of the Degree of Meteosensitivity on the State of the Cardiorespiratory System and the Presence of Prepathological Changes in The Body in Men and Women. *World Science. Special Edition*. 2019; 32–5. [Russian] doi: 10.31435/rsglobal_ws/16052019/6430

УДК 616.83–053.6–053.8(045)

ОСОБЕННОСТИ ВОЗРАСТНОЙ ВЕГЕТОЛОГИИ МУЖЧИН МОЛОДОГО И СРЕДНЕГО ВОЗРАСТА

Ермишев О. В.

Резюме. Нами было предложено использовать функционально–вегетативную диагностику для определения функционального состояния организма мужчин путем выявления возрастных особенностей статуса вегетативной нервной системы.

Для диагностики используют функционально–вегетативную диагностику по методу В. Макаца. Нами было обследовано 80 мужчин в возрасте 21–51 лет. Изучали биоэлектрическую активность 12–ти симметричных пар функционально активных зон кожи (24 ФАЗ), 12 на руках и 12 на ногах, отражающих функциональную активность симпатической и парасимпатической нервной системы. Полученные в мкА данные функционально–вегетативной диагностики переводят в относительные значения.

Методология функционально–вегетативной диагностики впервые позволила идентифицировать гипотетические акупунктурные каналы, выявить их системную взаимозависимость и доказать ее непосредственное отношение к вегетативному гомеостазу человека. Акупунктурные каналы имеют информационно–взаимосвязанную комплексную структуру, которая контролируется космофизическими факторами (функциональным двухчасовым биоритмом) и тремя типами системных реакций: синхронной, асинхронной и парадоксальной. Нами установлена специфика влияния каналов BL–SP на направленную активность других систем: их возбуждение обусловливает угнетение других каналов (и, наоборот) и зависит от позы (орто– и клиностатики) при проведении функционально–вегетативной диагностики. Для определения нормальных значений вегетативных состояний и отклонений от нормы используется анализ не абсолютных значений показателей, а вегетативный коэффициент kV, который отражает соотношение симпатической и парасимпатической активности ЯН и ИНЬ каналов. Функционально–вегетативная система обследованного контингента мужчин группы зрелого возраста является специфической биофизической реальностью с особой системно–вегетативной динамикой. Направленная системная активность у мужчин группы наблюдения характеризуется функциональной нестабильностью и "парадоксально–

хаотическим" соотношением, которое трудно поддается анализу. Анализ полученных данных в мужской группе 21–50 лет свидетельствует, что в зоне ПА–зн (значительная парасимпатикотония) находятся 27,5% обследованных; в зоне ПА–в (выраженная парасимпатикотония) 26,3%; в зоне ФкП (функциональная компенсация парасимпатической активности) 17,5%; в зоне ВР (вегетативное равновесие) 11,3%; в зоне ФкС (функциональная компенсация симпатической активности) 8,8%; в зоне СА–в (выраженная симпатикотония) 6,3% и в зоне СА–зн (значительная симпатикотония) 2,5%. Проведенный анализ дисперсии уровней вегетативного равновесия у мужчин группы наблюдения по «критическим зонам» свидетельствует, что в зоне парасимпатической активности находится 53,8% мужчин, в зоне функционального равновесия 37,5% и зоне симпатической активности 8,8%.

Обнаруженный нами в результате исследования уровень групповой парасимпатикотонии свидетельствует об истощении и нарушения процессов адаптации и самоорганизации в организме.

Ключевые слова: симпатикотония, парасимпатикотония, вегетативный гомеостаз, вегетативный коэффициент, вегетативный коэффициент.

UDC 616.83–053.6–053.8(045)

Peculiarities of Age Vegetology of Men in Young and Middle Age

Yermishev O. V.

Abstract. The functional–vegetative diagnostics was suggested in order to determine the functional state of men organism by revealing age–specific features of the autonomic nervous system status.

Material and methods. The method of V. Makats was used for conducting of functional vegetative diagnostics. We surveyed 80 men aged from 21 to 51 years. The bioelectric activity of 12 symmetric pairs of functionally active zones of the skin (24 FAZ) was studied (12 on the hands and 12 on the feet). They reflect the functional activity of the sympathetic and parasympathetic nervous systems. The obtained mA functional vegetative diagnostics data were translated into relative values.

Results and discussion. For the first time, the methodology of functional vegetative diagnostics allowed to identify hypothetical acupuncture channels, to reveal their systemic interdependence and to prove its direct relation to the vegetative homeostasis of man. Acupuncture channels have an information–interdependent complex structure, which is controlled by cosmophysical dependence (functional two–hour biorhythm) and three types of systemic reactions: synchronous, asynchronous and paradoxical. We established the specificity of the influence of BL–SP channels on the directional activity of other systems: their excitation caused the suppression of other channels (and, conversely) and depended on the postures (ortho– and clinostatics) during the functional vegetative diagnostics. It was the vegetative coefficient kV, not the analysis of absolute values of indicators, that was used to determine the normal values of the vegetative states and deviations from the norm.

The vegetative coefficient kV reflected the ratio of sympathetic and parasympathetic activity of YAN and YIN channels. The functional–vegetative system of the surveyed number of men was the specific biophysical reality with special system–vegetative dynamics. Directed systemic activity in the male adult group was characterized by functional instability and a "paradoxically chaotic" relationship that was difficult to analyse. The analysis of the data obtained in the male group of mature age (21–50 years) showed that 27.5% of the surveyed men were in the significant parasympathetic prevalence zone; in the expressed parasympathetic prevalence zone, 26.3%; in the functional compensation of parasympathetic activity zone 17.5%; in the vegetative equilibrium zone 11.3%; in the functional compensation of sympathetic activity zone 8.8%; in the expressed sympathetic prevalence zone 6.3% and in the significant sympathetic prevalence zone 2.5%. The analysis of the dispersion of levels of vegetative equilibrium of the mature men by "critical zones" showed that 53.8% of men were in the parasympathetic zone, 37.5% were in the functional equilibrium zone and 8.8% were in the sympathetic zone.

Conclusion. The level of group parasympathicotonia revealed by us as a result of research showed the depletion and disturbance of the processes of adaptation and self–organization in the body.

Keywords: sympathicotonia, parasympathicotonia, vegetative homeostasis, vegetative coefficient, vegetative coefficient.

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 02.08.2019 р.
Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs05.01.330
УДК 612.66+159.91

Заікіна Г. Л.

ОСОБЛИВОСТІ НЕЙРОДИНАМІЧНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ У ШКОЛЯРІВ З РІЗНОЮ ІНТЕНСИВНІСТЮ ІНФОРМАЦІЙНОЇ ТА РУХОВОЇ АКТИВНОСТІ

Сумський державний педагогічний університет імені А. С. Макаренка, Україна

hanna.zaikina@gmail.com

У статті представлено аналіз оцінки нейродинамічних властивостей учнів 12-15 років різної статі з різними рівнями інтенсивності інформаційного навантаження та організованої рухової активності. Учні гімназії (116 осіб) з високим інформаційним навантаженням (за рахунок уроків факультативного типу) та 2 академічними годинами фізичного виховання на тиждень склали основну групу дослідження. Навчальний процес спеціалізованого закладу загальної середньої освіти, учні якого склали групу порівняння, відрізнявся динамічним компонентом у розкладі занять за рахунок уроків фізичного виховання. Кількість академічних годин фізичного виховання на тиждень складала 5 занять.

Нейродинамічні властивості учнів вивчалися за допомогою комп'ютерної системи «Діагност-1», розробленої М. Макаренком та В. Лизогубом. У ході дослідження було вивчено характер прояву сенсомоторного реагування за здатністю вищих відділів ЦНС забезпечувати максимально можливий для кожного учня рівень швидкої дії за безпомилковим диференціюванням позитивних та гальмівних подразників.

Показані вірогідні відмінності між учнями різних навчальних закладів у цілому за показниками функціональної рухливості нервових процесів, швидкості реагування на подразники підвищеної складності, а також кількості помилок, що здійснили учні, під час дослідження сенсомоторної реакції вибору одного з трьох подразників.

У учнів з високою інтенсивністю організованої рухової активності встановлені позитивні зв'язки величини сили нервових процесів з більшістю пізнавальних властивостей.

Встановлено позитивний вплив систематичних інформаційних навантажень на розвиток зорово-моторної реакції підвищеної складності, у той час, як кореляційних зв'язків між характеристиками нейродинамічних властивостей та інтенсивністю організованої рухової активності не виявлено.

Ключові слова: нейродинамічна властивість, зорово-моторні реакції, сила нервових процесів, функціональна рухливість нервових процесів.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Робота виконана згідно з планом науково-дослідних робіт Сумського державного педагогічного університету імені А. С. Макаренка кафедри медико-біологічних основ фізичної культури за темою «Фізіолого-гігієнічний супровід здоров'язберігаючих діяльності освітніх закладів», № державної реєстрації 0113U004662.

Вступ. Вивчення онтогенезу людини, як цілісного процесу, що знаходить своє вираження в різних пов'язаних між собою формах, завжди привертало увагу науковців різних років. До сих пір залишається актуальною проблема становлення психофізіологічних властивостей, у тому числі нейродинамічних властивостей, від особливостей розвитку яких буде залежати успішність діяльності. Дослідженнями ряду науковців встановлено, що психофізіологічна активність є результатом складної інтегративної діяльності мозку і включає механізми сприйняття та переробки інформації (А. Р. Лурія, М. В. Макаренко, В. Д. Небиліцин, П. В. Сімонов, А. М. Іваницький, В. С. Лизогуб), які сприяють ефективності діяльності, у тому числі і навчальної [1-5].

Тому завданням сучасної освіти залишається врахування індивідуальних можливостей учня. Індивідуалізація освіти здійснюється на рівні проектування змісту, форм, технологій навчання та розвитку школярів. Проте процедури диференціації учнів для навчання у зв'язку з їх індивідуальними можливостями, здібностями не знайшли відповідного узагальнення в біологічній та психологічній літературі.

Останнім часом сучасні заклади освіти вдаються до спроб комплектувати навчальні класи за психофізіологічними особливостями учнів. Пріоритетами у даній проблемі виступають рівень розумового розвитку та психосоматичний стан дітей. Нажаль, такий розподіл відбувається без урахування генетично детермінованих властивостей нервової системи, які, як зазначено вище, можуть слугувати критеріями для прогнозування ефективності діяльності.

Крім того, актуальним залишаються питання впливу факторів навчального середовища на формування психофізіологічних властивостей школярів, у тому числі нейродинамічних функцій.

Мета дослідження – вивчити особливості нейродинамічних властивостей учнів закладів загальної середньої освіти різного типу.

Для досягнення мети дослідження, були вирішені наступні задачі: 1) здійснити оцінку нейродинамічних властивостей учнів 12-15 років різної статі навчальних закладів, що відрізняються особливістю організації навчального процесу; 2) вивчити особливості нейродинамічних властивостей підлітків; 3) вивчити вплив інформаційної та організованої рухової активності різних рівнів на формування нейродинамічних властивостей.

Матеріал та методи дослідження. У дослідженні прийняли участь 231 учень 12-15 років різної статі. Учні гімназії (116 осіб) з перевищенням інформаційного тижневого навантаження на 18,2% від гігієнічної норми (за рахунок уроків факультативного типу) склали основну групу дослідження (ОГ). Крім того, усі учні ОГ не відвідували спортивних секцій, організована рухова активність протягом тижня обмежувалася 2 академічними годинами фізичного виховання. Навчальний процес спеціалізованого закладу загальної середньої освіти, учні якого склали групу порівняння (ГП), відрізнявся динамічним компонентом у розкладі занять за рахунок уроків фізичного виховання. Кількість академічних годин фізичного виховання на тиждень складала 5 занять.

Організація і проведення дослідження здійснені у відповідності до положення «Правила етичних принципів проведення наукових медичних досліджень за участю людини», що затверджені Гельсінською декларацією (1964-2013 рр.). Крім того, від батьків учнів отримана інформована згода на участь у дослідженні.

Нейродинамічні властивості ВНД учнів вивчалися за допомогою комп'ютерної системи «Діагност-1», розробленої М. Макаренком та В. Лизогубом. У ході дослідження було вивчено характер прояву сенсомоторного реагування за здатністю вищих відділів ЦНС забезпечувати максимально можливий для кожного учня рівень швидкої дії за безпомилковим диференціюванням позитивних та гальмівних подразників, які зумовлені не лише високо генетично обумовленими типологічними властивостями ВНД, але й властивостями психічних функцій (пам'яті, уваги, сприйняття та мислення).

Визначення латентних періодів зорово-рухових реакцій різної складності проводилось у режимі «оптимального зв'язку»; у режимі «зворотного зв'язку» – діагностування функціональної рухливості нервових процесів (ФРНП) та сили нервових процесів (СНП) (працездатності головного мозку) на подразники різної модальності, в якості яких були використані геометричні фігури.

У ході діагностики використано п'ять підрежимів роботи: у підрежимі №1 здійснена оцінка простої зорово-моторної реакції (ПЗМР) на подразники; у підрежимі № 2 – параметри складної сенсомоторної реакції вибору одного з трьох подразників (РВ 1-3); підрежим № 3 передбачав оцінку параметрів складної сенсомоторної реакції вибору двох з трьох подразників (РВ 2-3); у підрежимі № 4 визначався рівень ФРНП; СНП визначалася у підрежимі № 5.

Визначення часу ПЗМР проводилось для правої (лівої) руки. Учням пропонувалась інструкція, згідно з якою необхідно було реагувати на появу геометричних фігур (квадрату, кола, трикутнику), що з'являлися на екрані монітору, натискаючи і відпускаючи якомога швидше праву клавішу ctrl клавіатури комп'ютеру. Тест передбачав пред'явлення 30 геометричних фігур з однаковим представництвом кожної з фігур. Після виконання тесту на екрані монітору висвічувались наступні показники: М – середнє значення латентного періоду (ЛП) ПЗМР; σ – середнє квадратичне відхилення; m – помилка середнього; Cv – коефіцієнт варіації; Ош – кількість помилок та Ммр – середнє значення моторної реакції.

Визначення РВ 1-3 в умовах вибору лише одного з трьох видів сигналів, що пред'являлися, проводилось у режимі визначення реакції правою (лівою) рукою на подразник – коло. При появі даної фігури на екрані монітору учням пропонувалося натискати і відпускати якомога швидше праву клавішу ctrl клавіатури комп'ютеру і не реагувати на інші геометричні фігури. Оцінка РВ 2-3 (під режим № 3) проводилася у режимі визначення реакцій правої та лівої рук на певний подразник. Учням пропонувалося реагувати на квадрат правою клавішею ctrl, на коло – лівою рукою лівою клавішею ctrl клавіатури і зовсім не реагувати на сигнал – трикутник.

Діагностика ФРНП проводилася у режимі «зворотного зв'язку» (підрежим № 4), коли тривалість експозиції сигналу, що тестує, змінювався автоматично у залежності від характеру реакцій відповіді: після правильної відповіді експозиція наступного сигналу вкорочується на 20 мс, а після неправильного – подовжується на ту ж величину. Для переробки інформації пред'являлися 120 сигналів на екрані монітору (коло, квадрат, трикутник), причому з рівним представництвом кожного виду. Реагування на подразники було ідентичне реагуванню у попередньому тесті. Після виконання фіксувалися дані на екрані: час виконання завдання,

мінімальний час експозиції сигналу і час виходу на неї.

Визначення СНП (працездатності головного мозку) проводилось, як і визначення ФРНП у режимі «зворотного зв'язку». Завдання було ідентичне попередньому, але виконувалося 5 хвилин: в залежності від швидкості реагування учнів, кількість подразників була різною у кожного з них. Результатом виконання даного тесту була максимальна кількість пред'явлених і перероблених сигналів.

Результати усіх п'яти тестів автоматично записувалися у файл архіву, який створювався індивідуально для кожного учня за його прізвищем. Повний блок з 5 тестів виконувався кожним учнем 3 рази (з інтервалом не менше доби) і для аналізу були обрані дані останніх досліджень.

Результати дослідження. У ході дослідження індивідуально-типологічних властивостей вищої нервової діяльності (ВНД), були виявлені вірогідні відмінності між учнями ОГ та ГП у цілому за показниками ФРНП, швидкості реагування на подразники підвищеної складності, а також кількості помилок, що здійснили учні, під час дослідження сенсомоторної реакції вибору одного з трьох подразників (РВ 1-3) (**табл.1**).

Таблиця 1 – Нейродинамічні властивості ВНД учнів 11-15 років ЗНЗ з різною організацією навчального процесу (M±m)

Показник	У цілому (*n*=231)	ОГ (*n*=116)	ГП (*n*=115)
ФРНП, t виконання, с	76,82± ±0,87	75,38± ±0,9*	78,82± ±1,66*
СНП, кільк. сигн.	530,51± ±5,84	537,51± ±8,06	520,48± ±8,21
ЛП ПЗМР, мс	314,79± ±4,19	316,91± ±5,37	311,87± ±6,72
Помилки, абс. числа	1,07± ±0,15	1,14± ±0,20	0,98± ±0,22
ЛП РВ 1-3, мс	436,75± ±4,39	435,75± ±5,73	438,14± ±6,88
Помилки, абс. числа	1,93± ±0,16	1,57± ±0,17*	2,39± ±0,29*
ЛП РВ 2-3	492,99± ±3,13	486,63± ±4,46*	501,81± ±4,42*
Помилки, абс. числа	3,05± ±0,20	2,78± ±0,28*	3,43± ±0,28*

Примітка: * – вірогідні відмінності між учнями ОГ та ГП (*p*<0,01-0,05).

Аналіз нейродинамічних властивостей, що досліджувались за часом реагування на подразники, дозволив встановити відсутність вірогідних відмінностей між учнями ОГ та ГП за величинами латентного періоду (ЛП) ПЗМР та ЛП РВ 1-3 і лише у випадку пред'явлення та переробки більш складного зорово-моторного навантаження (РВ 2-3) у обстежуваних ОГ виявилася достовірно вища швидкість реагування (*p*<0,05).

Однак якість виконуваної роботи підвищеної складності (РВ 1-3 та РВ 2-3) у учнів ОГ достовірно краща (*p*<0,05), що, очевидно, пояснюється вищою мотивацією до діяльності і значно меншою кількістю помилок, що здійснюють гімназисти під час переробки інформації, яка їм пропонується.

Обговорення отриманих результатів. Зважаючи на те, що прості сенсомоторні реакції характеризують, перш за все, швидкість розповсюдження збудження по нейронним ланцюгам та рівень збудливості центральних апаратів відповідних рефлекторних дуг [1], можна зробити висновок, що на розвиток даної властивості не впливають рівні фізичного та інформаційного навантажень, що підтверджує генетичну детермінованість даної функції.

Однак, під час виконання складного для нервової системи завдання (РВ 2-3) [2], утворюється функціональна система, у якій кількість робочих актів об'єднує цикли не тільки збудливого процесу, але і гальмівного, тому швидша реакція на таке завдання, а також вища якість отриманого результату, свідчать про вищу ефективність функціонування периферичної нервової системи, її витривалість до дії збудливих та гальмівних подразників, особливість функціонування вищих відділів центральної нервової системи у гімназистів.

За допомогою співставлення показників зорово-моторних властивостей хлопців і дівчат було встановлено, що дівчата ГП повільніше реагують на прості подразники, ніж хлопці, що підтверджується довшим ЛП ПЗМР (**табл. 2**). Але при цьому зберігається тенденція (*p*>0,05) вищої якості виконуваної роботи у дівчат, про що свідчить менша кількість помилок, яка здійснюється ними під час виконання завдання. Тобто, інструкція до тесту інтерпретується учнями різної статі не однаково: якщо у хлопців перевагою виступає швидкість реагування, то для дівчат важливо не помилитися, що і відображується на якості та ефективності їх діяльності.

Дослідження зорово-моторної реакції найвищої складності виявило вірогідні відмінності лише між хлопцями ОГ та ГП: ЛП РВ 2-3 виявився довшим у хлопців ГП (505,3±5,3), ніж у ОГ (484,3±6,44) (*p*<0,05).

Крім того, учні ОГ у цілому мають вищу ФРНП, про що свідчить показник часу переробки інформації – 75,38±0,9 с, у той час, як учні ГП таку ж кількість подразників переробили за 78,82±1,66 с (*p*<0,05), не зважаючи на те, що обидва результати знаходяться у межах нижче середнього рівня. Враховуючи, що дана функція виявляється у здатності до зміни поводження відповідно до мінливих умов

життя, можна зазначити, що гімназистам у цілому легше переходити від одного виду діяльності до іншого, від пасивного стану до активного, і навпаки, ніж учням ГП. Тобто перебудова реакції НС на зміну подразників у гімназистів супроводжується меншим напруженням функціональних резервів організму, високою концентрацією психічних процесів для збереження ефективності під час змін видів діяльності. На підтвердження даного припущення було оцінено рівні розвитку пізнавальних властивостей за загальноприйнятими бланковими методиками, що дозволило виявити кореляційні зв'язки між ФРНП та показником розвитку понятійного мислення (r=-0,376; p<0,01), а також між ФРНП і обсягами уваги та зорової пам'яті і (r=-0,267; p<0,05 та r=-0,389; p<0,01 відповідно).

Таблиця 2 – Статеві відмінності нейродинамічних функцій учнів різних ЗНЗ (M±m)

Показники	ОГ		ГП	
	Хлопці n=55	Дівчата n=61	Хлопці n=65	Дівчата n=50
ЛП ПЗМР, мс	318±7,56	315,8±7,68	302,3±8,5"	327,9±10,6"
Помилки, абс. числа	1,27±0,31	1,02±0,26	1,17±0,32	0,64±0,21
ЛП РВ 1-3, мс	433,2±7,74	438,33±8,5	439,6±9,36	432,5±9,4
Помилки, абс. числа	1,45±0,25*	1,70±0,24	2,84±0,42*"	1,62±0,27"
ЛП РВ 2-3, мс	484,3±6,44*	489,05±6,2	505,3±5,3*	492,4±7,43
Помилки, абс. числа	2,88±0,39*º	1,86±0,26º	4,12±0,36*"	1,7±0,34"
ФРНП, с	75,11±1,4*	75,66±1,15	80,8±2,46*"	75,42±1,31"
СНП, кільк. сигн./5 хв.	536,7±11,72*	538,3±11,20	503,8±10,5*"	546,5±11,9"

Примітки: * – вірогідні відмінності між хлопцями ОГ та ГП (p<0,05); º – вірогідні статеві відмінності між учнями ОГ (p<0,05); " – вірогідні статеві відмінності між учнями ГП (p<0,01-0,05).

За показником ФРНП хлопці ГП мають найнижчий статус у порівнянні як з дівчатами своєї групи, так і хлопцями ОГ. Серед даної категорії школярів переважають учні з низьким та нижче середнього рівнями ФРНП.

У ході дослідження було встановлено, що серед дітей з високими рівнями ФРНП більшість представників ОГ – 68,5% (високі ті вище середнього показники) серед загальної кількості гімназистів, у той час як серед школярів ГП лише 38% відносяться до даної категорії обстежених. Встановлено, що середні величини ФРНП мають 26,3% гімназистів та 28,3% учнів школи з традиційним інформаційним навантаженням, тобто майже однакова кількість представників досліджуваних груп. Але з низькими показниками розвитку даної властивості НС серед учнів ОГ виявлено лише 1,5%, у той час як учнів ГП з подібними особливостями виявлено 13,7%.

Результати дослідження СНП не виявили достовірних відмінностей між учнями ОГ та ГП, хоча спостерігається тенденція меншої сили у учнів ГП у цілому. Тобто, не зважаючи на наявність проблем перебудови нервової реакції під час зміни діяльності (за показником ФРНП), гімназисти характеризуються більшою витривалістю по відношенню до тривалої дії подразника, на що вказує вищий показник СНП.

Встановлено, що серед учнів ОГ з високими показники розвитку понятійного мислення переважають ті, що мають більшу СНП. Це підтверджує величина коефіцієнту Спірмена, який відображує прямий кореляційний зв'язок між СНП (за кількістю перероблених зорових об'єктів) та рівнем розвитку словесно-логічного мислення (r=0,335; p<0,01). У учнів ГП шляхом кореляційного аналізу встановлений позитивний зв'язок величини СНП з більшістю пізнавальних процесів: з обсягом зорової пам'яті (r=0,383; p<0,01), з обсягом уваги (r=0,387; p<0,01), з рівнями розвитку понятійного мислення (r=0,264; p<0,05) та наочно-образного мислення (r=0,294; p<0,05). Що підтверджує факт стимулюючого впливу більшої потужності НС на розвиток психічних функцій.

Висновки. Таким чином, розвиток нейродинамічних властивостей у учнів з різними рівнями інформаційного та фізичного навантаження відбувається не однозначно.

Не виявлено вирішального впливу високого інформаційного навантаження та недостатності рухової активності на швидкість ПЗМР та РВ 1-3, у той час, як сенсомоторна реакція найвищої складності у учнів гімназії розвинена значно краще, що може бути свідченням позитивного впливу систематичної розумової активності у поєднанні із стимулюванням мотиваційної сфери на розвиток зорово-моторних функцій підвищеної складності. Крім того, висока мотивація гімназистів до навчальної діяльності сприяє зменшенню кількості помилкових дій та підвищує якість діяльності. Разом з тим, не встановлено кореляційних зв'язків між інтенсивністю організованої рухової активності та характеристиками розвитку нейродинамічних властивостей.

Перспективами подальших досліджень є вивчення кореляційних зв'язків між характеристиками нейродинамічних властивостей та ефективністю навчальної діяльності учнів закладів загальної середньої освіти різних типів.

References

1. Makarenko N. Latent period of sensorimotor reactions in individuals with different functional mobility of nervous processes. *J higher nervous activities*. 1984; 34: 1041–7. [Ukrainian]
2. Makarenko M, Lizogub V, Yukhimenko L. Comparative analysis of different indicators of the strength of nervous processes in humans. *Physiological Journal.* 2002; 48(4): 70–4. [Ukrainian]
3. Lizogub V. Formation of individual-typological properties of the nervous system in human ontogeny. *Bulletin of the Kyiv University Taras Shevchenko*. 2000; 6: 47–50. [Ukrainian]
4. Makarenko M, Ivanyura I, Sheiko V. Investigation of psychophysiological functions of students of middle school age under prolonged physical activity. *Physiological Journal*. 2002; 48(5): 56–61. [Ukrainian]
5. Makarenko M, Lizogub V. Features of formation and formation of psychophysiological functions in ontogeny. *Physiological Journal*. 2000; 46(3): 92–5. [Ukrainian]

УДК 612.66+159.91

ОСОБЕННОСТИ НЕЙРОДИНАМИЧЕСКИХ СВОЙСТВ У ШКОЛЬНИКОВ С РАЗЛИЧНОЙ ИНТЕНСИВНОСТЬЮ ИНФОРМАЦИОННОЙ И ДВИГАТЕЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ

Заикина А. Л.

Резюме. В статье представлен анализ оценки нейродинамических свойств учащихся 12-15 лет разного пола с различными уровнями интенсивности информационной нагрузки и организованной двигательной активности. Ученики гимназии (116 человек) с высокой информационной нагрузкой (за счет уроков факультативного типа) и 2 академическими часами физического воспитания в неделю составили основную группу исследования. Учебный процесс специализированного учреждения общего среднего образования, ученики которого составили группу сравнения, отличался динамичным компонентом в расписании занятий за счет уроков физического воспитания. Количество академических часов физического воспитания в неделю составляла 5 занятий.

Нейродинамические свойства учеников изучались с помощью компьютерной системы «Диагност-1», разработанной Н. Макаренко и В. Лизогубом. В ходе исследования был изучен характер проявления сенсомоторного реагирования по способности высших отделов ЦНС обеспечивать максимально возможный для каждого ученика уровень быстродействия за безошибочным дифференцированием положительных и тормозных раздражителей.

Показаны достоверные различия между учащимися разных учебных заведений в целом по показателям функциональной подвижности нервных процессов, скорости реагирования на раздражители повышенной сложности, а также ошибок, что сделали ученики, в ходе исследования сенсомоторной реакции выбора одного из трех раздражителей.

У учащихся с высокой интенсивностью организованной двигательной активности установлены положительные связи величины силы нервных процессов с большинством познавательных свойств.

Установлено положительное влияние систематических информационных нагрузок на развитие зрительно-моторной реакции повышенной сложности, в то время, как корреляционных связей между характеристиками нейродинамических свойств и интенсивностью организованной двигательной активности не выявлено.

Ключевые слова: нейродинамические свойства, зрительно-моторные реакции, сила нервных процессов, функциональная подвижность нервных процессов.

UDC 612.66+159.91

Features of Neurodynamic Properties in Schoolchildren with Information and Motor Activity of Different Intensity

Zaikina A. L.

Abstract. The article presents an analysis of the assessment of the neurodynamic properties of students of 12-15 years of different sexes with different levels of information load intensity and organized motor activity. Today, the issue of the influence of school factors on psychophysiological properties, including neurodynamic characteristics, remains relevant.

Material and methods. Pupils of the gymnasium (116 people) with a high information load (due to optional lessons) and 2 academic hours of physical education per week made up the main research group. The educational process of a specialized institution of general secondary education, whose students made up the comparison group, was distinguished by a dynamic component in the class schedule due to physical education lessons. The number of academic hours of physical education per week was 5 classes.

Results and discussion. The neurodynamic properties of students were studied using the «Diagnost-1» computer system developed by N. Makarenko and V. Lizogub. In the course of the study, the nature of the manifestation of sensorimotor responsiveness by the ability of the higher parts of the central nervous system to provide the maximum level of rapid action for each student behind the error-free differentiation of positive and inhibitory stimuli was studied.

Reliable differences between students of different educational institutions were shown in terms of the functional mobility of nervous processes, the speed of response to stimuli of increased complexity, as well as the mistakes that the students made during the study of the sensorimotor reaction of choosing one of the three stimuli.

Students with high intensity of organized motor activity showed positive relationships between the magnitude of the strength of nervous processes and most cognitive properties: the amount of visual memory, the amount of attention, the development of conceptual thinking and visual-figurative thinking. This confirms the fact of the stimulating effect of a greater power of the nervous system on the development of mental functions.

Conclusion. The study showed positive influence of systematic information loads on the development of visual-motor reactions of increased complexity. We found no correlation between the characteristics of the neurodynamic properties and the intensity of organized motor activity.

Keywords: neurodynamic properties, visual-motor reactions, strength of nervous processes, functional mobility of nervous processes.

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 24.07.2019 р.
Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs05.01.336
УДК 573.57.04:612.1:616.092

Кучменко О. Б.[1,2], Петрюк С. Є.[1], Мхітарян Л. С.[1,2], Дроботько Т. Ф.[2], Мостов'як М. П.[1,2]

БІОХІМІЧНІ ПОКАЗНИКИ КРОВІ СТУДЕНТІВ В ПЕРЕДСЕСІЙНОМУ ПЕРІОДІ НАВЧАННЯ

[1]Ніжинський державний університет імені Миколи Гоголя, Україна

[2]Національний науковий центр «Інститут кардіології імені М. Д. Стражеска» НАМН України, Київ, Україна

kuchmeb@yahoo.com

У період навчання студенти зазнають впливу стресових факторів. При цьому включаються фізіологічні механізми адаптації. В даному дослідженні визначали можливі біохімічні прояви стресогенності студентів в передсесійному періоді навчання в університеті. До дослідження залучили практично здорових студентів. Поруч із загальноприйнятими біохімічними показниками, що характеризують стан функціонування окремих органів та систем, досліджували вміст продуктів вільнорадикального окиснення білків, ліпідів, активність параоксонази-1, каталази, супероксиддисмутази, мієлопероксидази, показники активності системного запалення. Проведені дослідження показали, що у обстежуваних спостерігається значне зменшення активності параоксонази-1, яка визначає антиоксидантні, протизапальні, антитромботичні й антиатерогенні властивості ліпопротеїнів високої густини. Має місце зростання вмісту продуктів перекисного окиснення ліпідів, що може свідчити про формування синдрому інтоксикації, підвищення атерогенного потенціалу крові. Вказані зміни відбуваються на тлі зменшення активності ферментної ланки антиоксидантної системи захисту. Разом з цим спостерігається більш виражена активація процесів вільнорадикального окиснення білкових молекул. Встановлені зміни відображають загальну реакцію організму обстежуваних і вказують на формування окислювального стресу за участі як ліпідних, так і білкових компонентів, та пригнічення механізмів антиоксидантного захисту, спрямованих на зниження рівня активних форм кисню та продуктів вільнорадикального окиснення макромолекул.

Результати дослідження вказують на ознаки оксидативного стресу в організмі студентів в передекзаменаційному періоді. Дані зміни можуть свідчити про формування синдрому інтоксикації, зростання атерогенного потенціалу крові, можливої активації механізмів ініціації і прогресування атерогенного ураження різних судинних басейнів в організмі. Студентів, що знаходяться в стресогенному стані можна віднести до групи ризику з виникнення судинної патології.

Ключові слова: біохімічні показники, студенти, оксидативний стрес.

Зв'язок роботи з науковими планами, програмами, темами. Дана робота є фрагментом НДР **«**Клініко-патогенетичні особливості перебігу злоякісної та тяжкої резистентної артеріальної гіпертензії, розробка нових та удосконалення існуючих технологій лікування» (№ держ. реєстрації 0116U000156) та «Дослідження біохімічних механізмів біологічної активності фізіологічно-активних речовин. Біохімічні механізми розвитку патологічних станів та дії біологічно активних речовин за цих умов» (№ держ. реєстрації 0119U100157).

Вступ. У організмі людини існує механізм, який сприяє адаптації до різних травмуючих факторів навколишнього середовища, які можуть привести до змін функціонування організму. Ця відповідь – загальний адаптаційний синдром або стрес-реакція. Основні питання загального адаптаційного синдрому були опрацьовані засновником теорії стресу Гансом Сельє [1]. Стрес – це неспецифічна реакція організму у відповідь на несподівану та напружену ситуацію, це фізіологічна реакція, що мобілізує резерви організму і готує його до фізичної активності типу спротиву, боротьби [2]. Під час стресу змінюється режим роботи багатьох органів і систем. Значне збільшення шкідливої дії різних факторів на організм порушує його життєдіяльність і викликає напруження всіх адаптаційних систем і може привести до значних пошкоджень організму [3]. Стрес присутній в житті кожної людини, так як наявність стресових імпульсів у всіх сферах людського життя і діяльності є безсумнівною.

Студентське життя також повне надзвичайних і стресогенних ситуацій, тому студенти часто переживають стрес і нервово-психічне напруження.

Стрес у них в основному розвивається через великий потік інформації, через відсутність системності роботи в семестрі, і як правило, стрес в період сесії. Студенти у період навчання постійно адаптуються до різних форм проведення навчального процесу - при цьому включаються фізіологічні, психологічні та соціальні механізми адаптації [4, 5].

При дії на організм слабких та циклічній дії середньої сили подразників виникає «реакція тренування», розвивається поступове підвищення резистентності організму до дії стресора. На цьому побудований процес адаптації до навчання [6, 3, 7]. Реакція організму на слабкі та середньої сили подразники не приводить до патологічних змін та енергетичного виснаження організму, як це відбувається при стресі.

У той же час, стреси, що виникають у період сесії, носять комбінований характер, оскільки викликаються одночасною дією декількох чинників.

У літературних джерелах приділяється увага питанням проявів стресу у студентів. В більшій мірі визначаються психологічні та соматичні його наслідки. В той же час, мало вивчені закономірності біохімічних реакції організму студентів під впливом навчальних стрес-факторів.

Виходячи із концепції наявності навчального (хронічного) та екзаменаційного (гострого) стресу, що часто приймає комбінований характер, доцільно провести дослідження можливого їх впливу на функціональний стан органів і систем організму, визначити функцію органів на біохімічному рівні.

Мета дослідження – дослідити біохімічні показники крові, що характеризують якісний стан ліпопротеїнових часток, активність про- і антиоксидантних систем та інтенсивність запальної реакції у студентів в передсесійному періоді навчання в університеті.

Матеріал та методи дослідження. У дослідження залучили практично здорових студентів обох статей (n=29). Середній вік складав 21,7 ± ± 0,11 років. З метою виключення фактору додаткового навантаження процесу адаптації до навчання в університеті, що характерно для студентів молодших курсів, обстежувалась група студентів п'ятого курсу в передсесійному періоді. Контрольну групу склали 15 практично здорових осіб обох статей відповідного віку. Під час виконання роботи дотримувались правил безпеки пацієнтів, збережені права пацієнтів, а також морально-етичні норми у відповідності до основних положень GSP (1996 р.), конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину, Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення науковий медичних досліджень за участі людии (1964-2000 рр.) і наказу МОЗ України № 281, № 523, етичного кодексу ученого України (2009 р.). Після отримання добровільної інформованої згоди ці особи були залучені в обстеження.

Забір крові проводили із ліктьової вени натще-серце. Для отримання сироватки кров збирали в пробірки, поміщали в термостат на 30 хв та центрифугували при 550 g протягом 20 хв. Для отримання плазми кров збирали в пластикову пробірку, яка містила антикоагулянт (ЕДТА), та центрифугували при 400g 15 хв (t = 4 °C).

Поруч із загальноприйнятими біохімічними показниками досліджували показники, що характеризують якісний стан ліпопротеїнових часток, активність про- і антиоксидантних систем та інтенсивність реакції запалення.

Величини показників ліпідного обміну в сироватці крові, зокрема вміст загального холестеролу (ХС), тригліцеридів (ТГ), ХС-ЛПНГ, ХС-ЛПВГ, а також вміст креатиніну, фібриногену, сечової кислоти, глюкози, високочутливого С-реактивного протеїну (С-РП), активності трансаміназ вимірювали за допомогою біохімічного автоматичного аналізатора "Biosystems A25" (Іспанія) з використанням відповідних тест-систем.

Вміст продуктів окиснення протеїнів (ПОП) в сироватці крові та фракціях ЛПВГ і ЛПНГ+ЛПДНГ визначали спектрофотометрично за методом [8]. Вміст продуктів, що реагують з тіобарбітуровою кислотою, визначали спектрофотометрично за методом [9]. Індекс перекисної модифікації атерогенних ліпопротеїнів (ЛПНГ+ЛПДНГ) сироватки крові визначали спекрофотометрично за вмістом продуктів перекисного окиснення ліпідів при 232 нм [10]. Супероксиддисмутазну активність (ЕС 1.15.1.1) визначали за зниженням інтенсивності аутоокиснення адреналіну в адренохром. Швидкість спонтанного окиснення адреналіну визначали спектрофлуорометрично (510 нм emission, 410 нм excitation), додаючи до інкубаційного середовища (0,1 мМ ЕДТА, 0,05 М Na_2CO_3) 1 мМ розчин адреналіну ("Sigma") в 0,1 N HCl [11]. Активність каталази (ЕС 1.11.1.6) в пробах визначали спектрофотометричним методом за здатністю H_2O_2 утворювати стійкий забарвлений комплекс з солями молібдену за методом [12]. Арилестеразну активність параоксонази-1 (ПОН-1) (ЕС 3.1.1.2) визначали спектрофотометрично за швидкістю перетворення фенілацетату на фенол при 270 нм [13]. Пероксидазну активність мієлопероксидази (МПО) (ЕС 1.11.1.7) в плазмі крові оцінювали за окисненням хромогенного субстрату 3,3'-діметоксібензідін ("Acros organics", Бельгія) (3,8 мМ). Для виключення можливого впливу на результат інших пероксидаз в плазму додавали інгібітор МПО – гідразид 4-амінобензойної кислоти ("Acros organics", Бельгія)

(50 мкМ). Реакцію запускали додаванням H_2O_2 в концентрації 100 мкМ і в кінетичному режимі протягом 68 хв. реєстрували швидкість зниження оптичної густини при 460 нм (Δ_{460}/хв.) на СФ-46 при 23 ^{0}С [14]. Вміст цитруліну в сироватці крові визначали спектрометрично за методом [15].

Статистичний аналіз проводився за допомогою програми *SPSS 10.0* для *Windows*. Всі величини змінних відповідали нормальному розподілу, що дозволило при аналізі використовувати методи параметричної статистики. При порівнянні значень використовували t-критерій Стьюдента. Всі значення наведені у вигляді (M ± m), де M – середнє арифметичне значення показника, m – стандартна похибка середньої величини. Різниця статистично достовірна при P < 0,05.

Результати дослідження та їх обговорення. Біохімічні показники функціонування окремих органів та систем визначали за відповідними маркерами. Показники функції нирок – електроліти (натрій, калій), сечовину, креатинін, сечову кислоту, а також показники функції печінки і жовчовивідних шляхів – активності амінотрансфераз (АЛТ (ЕС 2.6.1.2), АсТ (ЕС 2.6.1.1)), γ-глутамілтрансферази (ГГТ, ЕС 2.3.2.2.) визначали в сироватці крові. Отримані результати представлені в **таблиці 1.** Аналіз отриманих результатів свідчить про відсутність достовірних змін величин досліджуваних показників між контрольною та дослідною групами.

Таблиця 1 – Біохімічні показники, що характеризують стан функціонування окремих органів та систем у обстежених студентів (M±m)

Показники	Контрольна група	Дослідна група
K+, ммоль/л	4,5±0,9	4,4±0,10
Na+, ммоль/л	140,0±10,0	144,33±0,70
Креатинін, мкмоль/л	97,5±15,5	75,0±6,58
Сечова кислота, мкмоль/л	277,5±37,5	237,89±14,11
АЛТ(Аланінамінотрансфераза), U/л	22,5±7,5	33,44±1,97
ГГТ (γ-глутамілтрансфераза), U/л	25,5±5,5	14,44±2,23
АСТ(Аспартатамінотрансфераза), U/л	25,5±4,5	34,67±4,31
Цитрулін, мкмоль/л	55,0±4,2	61,11±4,72

Один із важливих регуляторів проміжного обміну в організмі – амінокислота цитрулін – потужний антиоксидант, особливо виражена його активність щодо нейтралізації гідроксильних радикалів. Нирки є основним органом, де відбувається метаболізм цитруліну, визначення його рівня в крові може бути використано як специфічний біохімічний маркер для оцінки функціонального стану проксимальних канальців нирок, ступеня пошкодження нирок і наявності ниркової недостатності за різних патологічних станів [16, 17]. Вміст цитруліну достовірно не змінювався у осіб дослідної групи порівняно з контрольною групою, хоча існує певна тенденція до зростання. Разом з цим вміст креатиніну в сироватці крові, який є одним із маркерів функціонування нирок, у осіб досліджуваної групи був дещо меншим порівняно з контрольною групою, хоча ці зміни не були достовірними. В наших попередніх дослідженнях було продемонстровано, що у пацієнтів з серцево-судинними захворюваннями вміст цитруліну зростав раніше за вміст креатиніну [17]. Отже, продемонстрована тенденція зростання рівня цитруліну у досліджуваних осіб молодого віку може свідчити про необхідність подальшого контролю за станом нирок.

У **таблиці 2** наведені величини показників, що характеризують вуглеводний та ліпідний обмін. Приведені дані (за виключенням ХС ЛПВГ та коефіцієнта атерогенності) в дослідній групі статистично значуще не відрізняються від значень відповідних показників в контрольній групі, що може вказувати на відсутність явних ознак порушення обміну речовин у обстежуваних осіб. Встановлене зниження вмісту ХС ЛПВГ у осіб дослідної групи порівняно з контрольною групою та зростання величини коефіцієнту атерогенності може свідчити про певні зміни в ліпідному обміні та тенденцію до зростання атерогенного потенціалу крові.

Таблиця 2 – Показники вуглеводного та ліпідного обміну в крові обстежених студентів (M±m)

Показники	Контрольна група	Дослідна група
Глюкоза, ммоль/л	4,95±1,1	4,41±0,12
Холестерол, ммоль/л	4,42±0,78	4,43±0,24
Тригліцериди, ммоль/л	1,1±0,7	0,71±0,16
ХС ЛПНГ, ммоль/л	2,1±0,19	1,8±0,12
ХС ЛПВГ, ммоль/л	1,49±0,14	1,21±0,07*
Коефіцієнт атерогенності	1,98±0,14	2,68±0,15*

Примітка: * – різниця показників статистично значуща порівняно з такими в осіб контрольної групи (P< 0,05).

У той же час, чинники стресогенності студентів впливають на оксидативний статус, змінюючи його. Сукупність прооксидантів і антиоксидантів усіх клітинних компартментів і позаклітинного середовища та їхня якісна і кількісна взаємодія визначається як оксидативний статус. Враховуючи глибоку інтегрованість про- і антиоксидантних систем у загальний метаболізм клітини, їхнє функціонування неможливо розглядати окремо від інших клітинних систем [18]. Вільнорадикальне окиснення – це універсальний механізм, необхідний для здійснення фізіологічних

процесів в організмі, таких як апоптоз, елімінація ксенобіотиків, попередження злоякісної трансформації клітин, моделювання активності ферментів дихального ланцюга в мітохондріях, проліферація, диференціювання клітин і транспорт іонів. Проте за надмірної та тривалої активації процеси вільнорадикального окиснення стають потужним фактором деструкції.

У той же час, багато факторів: продукти, що утворилися в процесі метаболізму; забруднення організму токсинами; стрес (фізичний, розумовий або емоційний); неправильне харчування і спосіб життя (висока ступінь переробки продуктів, високий вміст жиру, високий глікемічний індекс споживаних продуктів харчування); недостатня фізична активність; куріння; екологічні чинники (забруднення повітря і води в тому числі важкими металами і радіацією, забруднення ґрунту) впливають на оксидативний статус, змінюючи його. Порушення балансу між активністю прооксидантних чинників та ефективністю систем антиоксидантного захисту призводить до накопичення продуктів вільнорадикального пероксидного окиснення (вільних радикалів та активних форм кисню) та розвитку оксидативного стресу, який є потенційною передумовою розвитку патологій різного ґенезу [18, 19].

Згідно із сучасними уявленнями, якісна характеристика ліпопротеїнів, їхні атерогенні або антиатерогенні властивості визначаються зв'язаними з ними білковими молекулами – апопротеїнами і ферментами, активність яких має більш важливе значення порівняно з рівнем самих ліпопротеїнів у кровотоці або із вмістом холестеролу у них. Серед білків-ферментів, що асоційовані з ліпопротеїнами, важливе місце займає параоксоназа-1 (ЕС 3.1.8.1) (ПОН-1), яка визначає антиоксидантні, протизапальні, антитромботичні й антиатерогенні властивості ЛПВГ. З ліпопротеїнами асоційований також білок-фермент мієлопероксидаза (ЕС 1.11.1.7) (МПО), який вивільнюється з активованих поліморфноядерних лейкоцитів у процесі активації запальної реакції та може обумовлювати окислювальну модифікацію ліпопротеїнів й інших макромолекул, інактивацію ПОН-1 [20, 21, 22].

На сьогодні інтерес дослідників зріс до вивчення механізмів взаємодії АФК з білками. Показано, що при ряді патологічних станів саме білки, а не ліпіди та нуклеїнові кислоти, є ефективними пастками генерованих АФК, і їх окисна модифікація розглядається як один із ранніх і надійних маркерів розвитку оксидативного стресу [23, 24, 25].

У **таблиці 3** наведені величини показників, що характеризують розвиток оксидативного стресу.

Проведені дослідження показали, що у обстежуваних спостерігається достовірне зменшення активності параоксонази-1, яка визначає антиоксидантні, протизапальні, антитромботичні й антиатерогенні властивості ЛПВГ. Зменшення активності параоксонази-1 відбувається на тлі достовірного ($P<0,05$) зростання вмісту продуктів перекисного окиснення ліпідів, зокрема ТБК-позитивних продуктів в сироватці крові, що може свідчити про формування синдрому ендогенної інтоксикації.

Таблиця 3 – Вміст продуктів вільнорадикального окиснення білків, ліпідів, активність параоксонази-1, каталази, супероксиддисмутази, мієлопероксидази у обстежених студентів (M±m)

Показники	Контрольна група	Дослідна група
Активність параоксонази-1, кU/л	4,26±0,82	1,87±0,60*
ТБК-позитивні продукти, Од/л	8,5±0,7	10,40±0,25*
Активність каталази, Од/л	12,5±2,5	6,31±0,52*
Активність супероксиддисмутази, Од/л	1906±300	1705,56± ±188,61
ПОП (сироватка крові), ум. од./мг ліпідів	3,75±0,75	4,92±0,25*
ПОП (ЛПНГ+ЛПДНГ), ум. од./мг ліпідів	0,6±0,1	0,79±0,04*
ПОП (ЛПВГ), ум. од./мг	1,94±0,09	2,99±0,29*
Індекс перекисної модифікації атерогенних ліпопротеїнів, ум. од./мг ліпідів	2,5±0,4	3,06±0,09*
Активність мієлопероксидази, ум. од./хв	0,0024± ±0,0001	0,0061± ±0,00086*

Примітка: * – різниця показників статистично значуща порівняно з такими в осіб контрольної групи ($P< 0,05$).

Вказані зміни відбуваються на тлі зменшення активності ферментної ланки антиоксидантної системи захисту. Так, активність каталази достовірно ($P<0,05$) зменшена, а супероксиддисмутази в сироватці крові обстежуваних має тенденцію до зменшення.

Разом з цим у пацієнтів спостерігається більш виражена активація процесів вільнорадикального окиснення білкових молекул, про що свідчить зростання карбонільних продуктів вільнорадикального окиснення білків у сироватці крові. Привертає увагу зростання вмісту цих продуктів також у фракціях ЛПНГ+ЛПДНГ і ЛПВГ, що може свідчити про їх переокиснений стан. Встановлені зміни відображають загальну реакцію організму обстежуваних і вказують на формування окислювального стресу за участі як ліпідних, так і білкових компонентів, та пригнічення механізмів антиоксидантного захисту, спрямованих на зниження рівня активних форм кисню та продуктів вільнорадикального окиснення макромолекул.

Багатьма експериментальними та клінічними дослідженнями доведено, що вільнорадикальна модифікація ліпопротеїнів низької та дуже низької густини на тлі запальної реакції та оксидативного стресу лежить в основі зростання атерогенного потенціалу крові, механізмів ініціації і прогресування атерогенного ураження різних судинних басейнів в організмі [26, 27, 28]. Тому постало питання визначення активності запальної реакції в організмі студентів у передекзаменаційний період, зокрема наявності запалення низької градації. Запалення низької градації - реакція імунної системи на персистуючі пошкоджуючі чинники малої інтенсивності, що характеризується підвищенням активності імунних клітин і рівня цитокінів запалення всього в 2-4 рази і може бути виявлена лише за допомогою спеціальних, особливо чутливих методів дослідження – маркерів запалення, наприклад високочутливого С-реактивного протеїну (С-РП) – білка гострої фази запалення, який продукується гепатоцитами під впливом прозапальних цитокінів (інтерлейкін-6 (ІЛ-6), фактору некрозу пухлин α (ФНП-α) та ін.). С-РП вважають незалежним предиктором інфаркту міокарда, ішемічного інсульту, периферичних захворювань судин та раптової серцевої смерті як у хворих на ішемічну хворобу серця, так і у здорових осіб [29].

Інтенсивність реакції запалення оцінювали за вмістом білків гострої фази запалення – С-РП і фібриногену (**табл. 4**).

Таблиця 4 – Показники активності системного запалення у обстежених студентів

Показники	Контрольна група	Дослідна група
С-реактивний протеїн (С-РП), мг/л	4,95±0,21	5,08±0,45
Фібриноген, г/л	1,1±0,7	0,71±0,16

Як бачимо, має місце незначне підвищення рівня С-реактивного протеїну на фоні відсутності змін вмісту фібриногену. Разом із цим активність мієлопероксидази (**табл. 3**) у обстежених студентів зростала майже в 3 рази. Мієлопероксидаза вивільнюється в циркуляцію при активації лейкоцитів, тобто є маркером запалення. Отримані результати свідчать про можливість використання показника активності мієлопероксидази в якості більш чутливого маркера наявності реакції запалення.

Відомо, що системний запальний процес із формуванням оксидативного стресу й ендотеліальної дисфункції відіграють важливу роль в механізмах розвитку артеріальної гіпертензії, лежать в основі механізмів розвитку атеросклерозу [30, 31]. Тому можна припустити про наявність факторів ризику у обстежуваних виникнення відповідних патологічних змін.

Висновки. Отримані результати дослідження свідчать про наявність ознак оксидативного стресу в організмі студентів в передекзаменаційний період. Зменшення активності параоксонази-1, супероксиддисмутази, каталази відбувається на тлі зростання вмісту продуктів перекисного окиснення ліпідів, зокрема ТБК-позитивних продуктів, а також продуктів окисної модифікації білків в сироватці крові та ліпопротеїнових фракціях. Вказані зміни відбуваються при достовірному зростанні активності мієлопероксидази, що може свідчити про окисну модифікацію ліпопротеїнових часток, розвиток запальної реакції, зростання атерогенного потенціалу крові, та стати підгрунтям активації механізмів ініціації і прогресування атерогенного ураження різних судинних басейнів в організмі. Отже, студентів, що знаходяться під дією стресогенних факторів можна віднести до групи ризику з виникнення судинної патології.

Перспективи подальших досліджень. Подальші дослідження плануються направити на вивчення доказових чинників профілактики шкідливої дії гострого, хронічного, в тому числі оксидантного стресів на організм студентів.

References

1. Sele G. *Stress bez dystressa*. M: Progress; 1982. 124 s. [Russian]
2. Solovev VN. *Adaptatsyya studentov k uchebnomu protsessu v vysshey shkole*. Abstr. Dr. Sci. (Med.). Yzhevsk; 2003. 46 s. [Russian]
3. Tsyrkyn VY, Trukhyna SY. *Fyzyologycheskye osnovy psykhycheskoy deyatelnosty y povedenyya cheloveka*. M: Medytsynskaya knyga; 2001. 524 s. [Russian]
4. Faustov AS, Shcherbatykh YuV. Korrektsyya urovnya ekzamenatsyonnogo stressa u studentov kak faktor uluchshenyya ykh zdorovya y povyshenyya kachestva podgotovky medytsynskykh rabotnykov. *Zdravookhranenye Rossyyskoy Federatsyy*. 2001; 3: 38-9. [Russian]
5. Karbuzova VA, Shamylova NV. Uchebnyy stress u studentov gumanytarnykh spetsyalnostey. *Molodoy uchenyy*. 2018; 21: 451-4. [Russian]
6. Gryban VG. *Valeologiya*. Pidruchnyk. K: Tsentr navchalnoyi literatury; 2008. 214 s. [Ukrainian]
7. Kyseleva EV, Akutyna SP. Stress u studentov v protsesse uchebno-professyonalnoy podgotovky: prychyny y posledstvyya. *Molodoy uchenyy*. 2017; 6: 417-9. [Russian]

8. Dubynyna EE, Burmystrov SO, Khodov DA. Okyslytelnaya modyfykatsyya belkov krovy cheloveka: metod opredelenyya. *Voprosy med khymyy*. 1995; 41: 24−6. [Russian]
9. Stalnaya YD, Garyshvyly TG. Metod opredelenyya malonovogo dyaldegyda s pomoshchyu tyobarbyturovoy kysloty. In: *Sovremennye metody v byokhymyy.* Pod red VN Orekhovycha. M: Medytsyna; 1977. p. 66–8. [Russian]
10. *Patent 30972, Ukraine*, МПК: G01N 33/68, G01N 33/92, A61P 9/10. Method for diagnostics of progressive atherosclerosis / Yevstratova IN, Mkhitaryan LS, Orlova NM, Kazimirko EI, Fedun NM, Dobrotko TF (UA); opubl 15/12/2000/ Byul № 2. [Ukrainian]
11. Korolyuk MA, Yvanova MY. Metod opredelenyya aktyvnosty katalazy. *Lab delo*. 1988; 1: 16–8. [Russian]
12. Misra HP, Fridovich I. Role of Superoxide anion in the autooxidation of epinephrine. A simple assay for superoxide dismutase. *J Biol Chem*. 1972; 247(10): 3170–5.
13. Manolescu BN, Berteanu M, Cinteza D. Effect of the nutritional supplement ALAnerv® on the serum PON1 activity in post-acute stroke patients. *Pharmacological Reports*. 2013; 65: 743–50. doi: 10.1016/S1734-1140(13)71054-5
14. Gorudko YV, Kostevych VA, Sokolov AV, y dr. Povyshennaya aktyvnost myeloperoksydazy – faktor ryska yshemycheskoy bolezny serdtsa u bolnykh sakharnym dyabetom. *Byomed khymyya*. 2012; 58(4): 475–84. [Russian]
15. Snell FD, Snell ST. *Colorimetric method of analysis*. NY: Van Nostard; 1954. p. 153–5.
16. Marini JC. Interrelationships between glutamine and citrul line metabolism. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2016; 19 (1): 62–6. PMID: 26560519. PMCID: PMC4712452. Doi: 10.1097/MCO.0000000000000233
17. Mkhitaryan LS, Kuchmenko OB, Yevstratova IN, Lipkan NG, Vasylynchuk NM, Drobotko TF. Tsytrulin yak marker funktsionalnogo stanu organiv za umov patologichnykh staniv. *Ukrayinskyi kardiologichnyi zhurnal*. 2016; 3: 109–15. [Ukrainian]
18. Burton GJ, Jauniaux E. Oxidative stress. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2010; 25(3): 287-99. PMID: 21130690. PMCID: PMC3101336. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2010.10.016
19. Packer L, Cadenas E. Oxidant and antioxidant revisited. New concept of oxidative stress. *Free Rad Research*. 2007; 9: 951-2. PMID: 17729110. doi: 10.1080/10715760701490975
20. Kovalenko VM, Kuchmenko OB, Mkhitaryan LS. Molekulyarno-genetychni osoblyvosti funktsionuvannya paraoksonazy ta yiyi znachennya v rozvytku sertsevo-sudynnoyi patologiyi. *Ukr kardiol zhurnal*. 2014; 5: 105–16. [Ukrainian]
21. Mangge H. Beyond cholesterol – new cardiovascular biomarkers. *Nestle Nutr Inst Workshop Ser.* 2016; 84: 81–8.
22. Razavi AE, Basati G, Varshosaz J, Abdi S. Association between HDL particles size and myeloperoxidase/paraoxonase -1 (MPO/PON1) ratio in patients with acute coronary syndrome. *Acta Medica Iranica*. 2013; 51(6): 365–71.
23. Sapryn AN, Kalynyna EV. Okyslytelnyi stress y ego rol v mekhanyzmakh apoptoza y razvytyya patologycheskykh protsessov. *Usp byol khymyi*. 1999; 39: 289–326. [Russian]
24. Dubynyna EE, Pustygyna AV. Okyslytelnaya modyfykatsyya proteynov, ee rol pry patologycheskykh sostoyanyyakh. *Ukr biokhim zhurnal*. 2008; 80(6): 5–18. [Russian]
25. Winterbourn CC, Buss IH, Chan TP, Plank LD, Clark MA, Windsor JA. Protein carbonyl measurements show evidence of early oxidative stress in critically ill patients. *Crit Care Med*. 2000; 28(1): 275–9. PMID: 10667514. doi: 10.1097/00003246-200001000-00024
26. de Vries MA, Alipour A, Birnie E, Westzaan A, van Santen S, van der Zwan E, et al. Coronary leukocyte activation in relation to progression of coronary artery disease. *Front Med*. 2016; 10(1): 85–90. PMID: 26831871. Doi: 10.1007/ s11684-016-0435-1
27. Libby P. Fanning the flames: inflammation in cardiovascular diseases. *Cardiovasc Research*. 2015; 107: 307–9. PMID: 26122944. doiL 10.1093/cvr/cvv188
28. Sokolenko VL, Sokolenko SV. Pokaznyky lipidnogo profilyu ta intensyvnosti okysnykh protsesiv v osib, yaki zaznaly prolongovanogo vplyvu malykh doz radiatsiyi. *Ukr Biochem J.* 2019; 91(3): 99-106. [Ukrainian]
29. Ridker PM. C-reactive protein and the prediction of cardiovascular events among those at intermediate risk: moving an inflammatory hypothesis toward consensus*. J Am Coll Cardiol*. 2007; 49: 2129–38. PMID: 17531663. doi: 10.1016/ j.jacc.2007.02.052
30. Dinh QN, Drummond GR, Sobey CG, Chrissobolis S. Roles of inflammation, oxidative stress, and vascular dysfunction in hypertension. *Biomed Res Int*. 2014; 2014: 406960. PMID: 25136585. PMCID: PMC4124649. doi: 10.1155/2014/406960
31. Solak Y, Afsar B, Vaziri ND, Aslan G, Yalcin CE, Covic A, et al. Hypertension as an autoimmune and inflammatory disease. *Hypertens Res*. 2016 Aug; 39(8): 567-73. PMID: 27053010. doi:10.1038/hr.2016.35

УДК 573.57.04:612.1:616.092

БИОХИМИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ КРОВИ СТУДЕНТОВ В ПРЕДСЕССИОННЫЙ ПЕРИОД ОБУЧЕНИЯ

Кучменко Е. Б., Петрюк С. Е., Мхитарян Л. С., Дроботько Т. Ф., Мостовьяк М. П.

Резюме. В период обучения студенты подвергаются воздействию стрессовых факторов. При этом включаются физиологические механизмы адаптации. В данном исследовании определяли возможные

биохимические проявления влияния стрессогенных факторов на студентов в предсессионном периоде обучения в университете. К исследованию привлекли практически здоровых студентов. Рядом с общепринятыми биохимическими показателями, характеризующими состояние функционирования отдельных органов и систем, исследовали содержание продуктов свободнорадикального окисления белков, липидов, активность параоксоназы, каталазы, супероксиддисмутазы, миелопероксидазы, показатели активности системного воспаления. Проведенные исследования показали, что у обследуемых наблюдается значительное уменьшение активности параоксоназы-1, которая определяет антиоксидантные, противовоспалительные, антитромботические и антиатерогенные свойства липопротеинов высокой плотности. Имеет место рост содержания продуктов перекисного окисления липидов, что может свидетельствовать о формировании синдрома интоксикации, повышении атерогенного потенциала крови. Указанные изменения происходят на фоне уменьшения активности ферментного звена антиоксидантной системы защиты. Вместе с этим наблюдается более выраженная активация процессов свободнорадикального окисления белковых молекул. Установленные изменения отражают общую реакцию организма обследуемых и указывают на формирование окислительного стресса при участии как липидных, так и белковых компонентов, угнетение механизмов антиоксидантной защиты, направленных на снижение уровня активных форм кислорода и продуктов свободнорадикального окисления макромолекул. Результаты исследования свидетельствуют о наличии признаков оксидативного стресса в организме студентов в предэкзаменационном периоде. Указанные изменения могут свидетельствовать о формировании синдрома интоксикации, роста атерогенного потенциала крови, возможной активации механизмов инициации и прогрессирования атерогенного поражения различных сосудистых бассейнов в организме. Студентов, находящихся под воздействием стрессогенных факторов можно отнести к группе риска по возникновению сосудистой патологии.

Ключевые слова: биохимические показатели, студенты, оксидативный стресс.

UDC 573.57.04:612.1:616.092

Biochemical Blood Parameters of Students in the Pre-Exam Period of Study

Kuchmenko O., Petryuk S., Mkhitaryan L., Drobotko T., Mostovyak M.

Abstract. During the training, students are exposed to stress factors. In this case, physiological adaptation mechanisms are included.

The purpose of this work was to study the biochemical parameters in the blood of students in preparation for exams. Determination of their possible biochemical manifestations of the influence of stress factors. We researched almost healthy students and examined their common biochemical parameters. They characterized the functional state of individual organs and systems.

Material and methods. We studied the content of products of free radical oxidation of proteins, lipids, the activity of paraoxonase, catalase, superoxide dismutase, myeloperoxidase, and indicators of the activity of systemic inflammation.

Results and discussion. These studies showed that biochemical indicators of individual organs and systems functioning did not go beyond the reference values. The metabolic rate of students did not differ from the reference values. The subjects showed a significant decrease in the activity of paraoxonase-1, which determines the antioxidant, anti-inflammatory, antithrombotic and anti-atherogenic properties of high density lipoproteins. There was also an increased content of free radical lipid peroxidation products. They acted as biomarkers of damage. By their content, one can evaluate the intensity of the course of free radical processes. This indicates the formation of intoxication syndrome, an increase in the atherogenic potential of the blood. The activity of the enzyme link of the antioxidant defense system was reduced. A pronounced activation of the processes of free radical oxidation of protein molecules was observed. In this case, protein peroxidation was the trigger of pathological processes. It is also the earliest indicator of oxidative stress. The established changes reflected the general reaction of the body of the subjects. They indicated the formation of oxidative stress which involved lipid and protein components. The antioxidant defense mechanism was inhibited, aimed at reducing the level of reactive oxygen species and products of free radical oxidation of macromolecules.

Conclusion. The results of the study indicated the presence of signs of oxidative stress in the body of students in preparation for exams. These changes indicated the formation of intoxication syndrome. Atherogenic potential of blood increased. The initiation and progression of atherogenic damage to various vascular pools in the body was possible. Thus, these students can be attributed to the risk group for the occurrence of vascular pathology.

Keywords: biochemical indicators, students, oxidative stress.

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 27.07.2019 р.
Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs05.01.343
UDC 575.17: 599.9

Lanovenko Olena, Fomina Julia

THE FREQUENCY AND STRUCTURE OF CONGENITAL MALFORMATIONS IN RURAL POPULATIONS OF SOUTHERN UKRAINE AND THE ROLE OF GENETIC AND DEMOGRAPHIC FACTORS IN THEIR DISTRIBUTION

Kherson State University, Ukraine

lanovenko2708@gmail.com

In modern conditions of constant population decline and the presence of adverse demographic processes in Ukraine, the urgent task is to identify the most significant genetic and demographic factors affecting the adaptation of the population, as well as monitoring changes in the volume and structure of the genetic load caused by congenital pathology. The frequency of congenital malformations of newborns in the Kherson region increased (from 22.3±5.4 % in 2000-2008 to 40.1 ± 8.2 % in 2009-2017). In recent years, there has been a statistically significant increase in the frequency of hereditary pathology of newborns among the rural population of the region (from 1.09 to 1.95 %).

The total frequency of congenital malformations increased in almost all areas of the Kherson region (from 20.2±1.4, 27 to 27.6±1.3 %) and averaged 30.2±6.4 %. Significant differences in this indicator were found between some nations of the region. Malformations of the circulatory system (28.5 %), musculoskeletal system (26.05 %) and the genitourinary system (15.25 %) occupy a leading place in the structure of congenital pathology. The prevalence of congenital malformations is inversely correlated with the prevalence of spontaneous miscarriages (r =-0.52± ±0.12; tr=2.4> t05=2.12), which indicates the presence of a screening effect that eliminates non-viable genotypes in embryonic period of ontogenesis.

Rural population where the share of interethnic marriages has increased over the years of research, is characterized by a higher prevalence of congenital malformations (r=0.50±0.46; t=2.3>t05=2.12). In population (with an endogamy index of 0.5 and higher), an increase or relative constancy of the proportion of homolocal mono-ethnic Ukrainian marriages and a lower prevalence of congenital malformations among newborns are observed. The level of endogamy does not significantly affect the prevalence of malformations (r=-0.20±0.24; tr=0.8<t05=2.12).

A promising area of research is the study of the causes of differences in the prevalence of congenital malformations among the rural population of the same region with an analysis of the characteristics of the formation of their ethnic structure.

Keywords: congenital malformations, population, ethnic structure.

Research relation to the programs, plans, and department themes. The research is carried out within the framework of the university research work "Directivity of genetic and demographic processes in conditions of depopulation of the south of Ukraine", state registration number 0112U004273.

Introduction. Birth defects represent a diverse group of disorders of prenatal origin that can be caused by defects in a single gene, chromosomal abnormalities, multifactorial inheritance, ecological teratogen, micronutrient deficiency and maternal infections. Congenital anomaly is a defect in morphogenesis in early embryogenesis. Congenital malformations usually prevailed in children born of consanguinity [1].

Although the etiology is unknown in 50% of cases, genetic (30-40%) and environmental (5-10%) components prevail among the majority of known causes [2].

Taking into account the fact that most cases of congenital malformations among all pregnancy outcomes occur in live births, it is the assessment of the prevalence of congenital malformations among living newborns, and not all births that is the most acceptable form of analysis of epidemiological data [3].

The basis of medical and genetic preventive measures aimed at reducing the burden of congenital malformations, chromosomal and genetic diseases is an accurate knowledge of their prevalence in the region, taking into account the population genetic structure of the population, geographical, environmental and hygienic features territories and quality of medical care to the population [4].

The general prevalence of congenital malformations, their structure and the frequency of some specific malformations are different in different maternal

ethnic groups. A study of the prevalence and structure of congenital malformations in different ethnic groups can become the basis for etiological studies and health planning [5].

In modern conditions of constant population decline and the presence of adverse demographic processes in Ukraine, the urgent task is to identify the most significant genetic and demographic factors affecting the adaptation of the population, as well as monitoring changes in the volume and structure of the congenital pathology. The intensity and direction of population transformations should be investigated in the context of the three components of their dynamics: influences on this process of factors of microevolution, genetic-demographic parameters, epidemiology of hereditary and congenital pathology [6].

There are significant differences in the frequency and structure of congenital malformations in newborns in different regions of Ukraine. In the western region and in the northern part of Ukraine in the structure of congenital malformations of newborns the first place is occupied by defects of the musculoskeletal system, in the southern part of Ukraine the main are defects of the cardiovascular system. In the Chernivtsi region the frequency of defects and deformations of the musculoskeletal system exceeds the data both in Ukraine and in other countries approximately by 2.7 times [7].

The presence of differences in the frequency and structure of congenital malformations of newborns in certain regions of Ukraine and in different countries of the world can serve as evidence of the genetic and demographic conditionality of congenital malformations among the causes of their prevalence [4]. However, the question of exactly which factors of the dynamics of the population structure affect the prevalence of congenital pathology and how much this effect is significant remains unresolved.

The purpose of this study was to analyze the dynamics of the prevalence and structure of congenital malformations of newborns in the rural population of the Kherson region based on monitoring studies for an 18-year period (2000-2017) in the region and clarification of the role of genetic and demographic factors in their distribution.

Material and methods. The study was conducted in accordance with the main criteria of the EUROCAT European Register [8]: 1) conducting research in limited populations (accounting for newborns with developmental abnormalities whose parents live in a given locality); 2) accounting for 19 nosological forms.

When calculating the frequency of malformations of the population of Kherson region, we used the materials of the regional medical-statistical register on the total number of newborns born alive and stillborn, as well as on the birth of children with developmental disabilities, subject to strict registration (medical form 21, 13, 49). The obtained data were processed using standard statistical methods: the calculation of the standard deviation of the error of the mean, the error of the arithmetic average of the characteristic. Statistical calculation of the obtained results (calculation of confidence intervals and the reliability of differences) was carried out using the programs STATISTICA and Microsoft Excel 9-2000.

In order to analyze the influence of certain parameters of the genetic and demographic structure (the level of interethnic marriages, the endogamy index) on the prevalence of congenital malformations and early spontaneous miscarriages among the population of the district populations of Kherson region, the Spearman correlation coefficient between these parameters was calculated. The significance of the differences was evaluated using Student's t-test.

Results and discussion. In Kherson region, isolated single congenital malformations (97.7%) had the largest share and only 2.3% were multiple, including chromosomal abnormalities. In the conditions of reduction of the population of Kherson oblast and reduction of fertility rate, the frequency of congenital developmental defects among newborns has increased (from 22.3± 5.4 % in 2000-2008 to 40.1 ± 8.2% in 2009-2017 (**Table 1**).

Table 1 – The frequency of congenital malformations among newborns in Kherson region (2000-2017)

District	Years		
	2000-2008	2009-2017	2000-2017
Belozersky	18,9 ± 4,2	53,3 ± 6,3*	36,3 ± 5,3*
Berislavsky	52,5 ± 12,8*	38,4 ± 6,9	45,2 ± 7,0*
V.Aleksandrovsky	27,1 ± 7,4	23,2 ± 6,0	25,2 ± 4,6
V.Lepetichsky	7,3 ± 1,6	21,5 ± 5,2	14,4 ± 3,0*
V.Rogachiksky	13,9 ± 5,3	12,6 ± 3,9	13,3 ± 3,1*
Vysokopolsky	22,0 ± 5,6	36,6 ± 5,7	29,2 ± 4,4
Genichesky	24,0 ± 3,5	11,6 ± 3,3	17,8 ± 2,9*
Golopristansky	14,1 ± 3,1	45,6 ± 10,0	29,7 ± 6,9
Gornostaevsky	10,8 ± 3,6	16,1 ± 5,2	13,4 ± 3,0*
Ivanovsky	12,2 ± 4,1	29,5 ± 7,3	20,8 ± 4,3
Kalanchaksky	20,0 ± 5,3	22,3 ± 4,3	21,0 ± 3,4
Kakhovsky	23,0 ± 2,8	28,4 ± 2,3	25,7 ± 1,8
N. Serogosy	8,8 ± 1,3	15,2 ± 5,3	12,0 ± 2,9*
Novovorontsovsky	10,7 ± 2,0	15,4 ± 2,2	13,0 ± 1,6*
Novotroitsky	18,2 ± 4,2	22,6 ± 4,1	20,4 ± 2,9
Skadovsky	33,2 ± 5,2*	32,3 ± 6,7	32,8 ± 4,7*
Tsyurupinsky	30,6 ± 3,3*	32,6 ± 2,7	31,2 ± 2,1*
Chaplynsky	17,0 ± 2,2	40,0 ± 27,5	28,6 ± 5,9
Total in the district	20,2 ± 1,4	27,6 ± 1,3	23,8 ± 1,4
Total in the region	22,3 ± 5,4	40,1 ± 8,2	30,2 ± 6,4

Note: * The differences are statistically significant at p <0.05.

The frequency of genetically determined congenital malformations was significantly higher (1.33± ±0.018%) than the average in Ukraine (0.99±0.014%) in Kherson region for the period of 2002-2015. In recent years, there has been a statistically significant increase in the frequency of hereditary pathology of newborns in the rural population of the region (from 1.09 to 1.95%).

The overall frequency of congenital malformations increased in almost all areas of Kherson region (from 20.2±1.4% to 27.6±1.3%) and averaged 30.2±6.4%. Significant differences in this indicator were found between some populations of the region: the overall incidence of congenital malformations was significantly higher in Belozersky (36.3±5.3 %), Berislavsky (45.2±7.0), Skadovsky (32.8±4.7 %), Tsyurupinsky (31.2±2.1 %) districts. On the contrary, the incidence of congenital malformations among newborns was significantly lower in the V.Lepetichsky, V.Rogachiksky, Genichesky, Gornostaevsky, N.Serogosy, Novovorontsovsky districts (12.0-17.8%).

Anomalies of the circulatory system (28.5%), the musculoskeletal system (26.05%) and the genitourinary system (15.25%) occupy a leading place in the structure of congenital pathology in rural population of southern Ukraine. The structure of congenital malformations of newborns contains maxillofacial defects (mainly lip cleft) (4.25%), chromosomal abnormalities (3.35%), digestive system defects (3.75%), malformations nervous system (3.0%) **(Figure).**

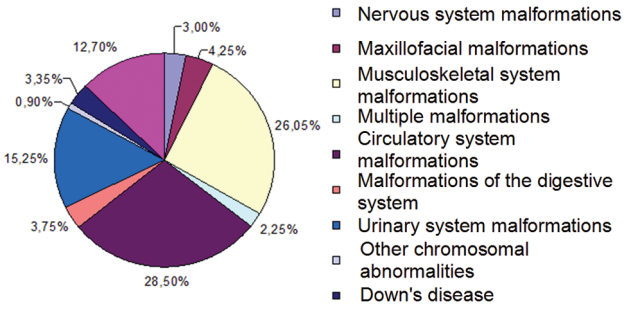


Figure. Structure of congenital malformations of strict accounting (model forms) in the Kherson region (2012-2015)

The proportion of multiple malformations in the overall structure of congenital malformations was 2.27%. In the group of defects with multiple lesions of systems and organs, the proportion of cases with chromosomal pathology and syndromes of other etiology was almost the same – 8.0% and 9.1%, respectively.

In recent years, a statistically significant increase in the frequency of congenital malformations of the circulatory system among all other nosological groups has been observed in Kherson region (from 23.7% for the period of 2000-2006 to 38.3% for the period of 2007-2017). We noted a slight decrease in the frequency of gastrointestinal malformations (from 3.75% to 3.6 %), defects of the nervous system (from 3.0 % to 2.4 %). The frequency of malformations in the development of the urinary organs has remained at the same level (15.5-15.0 %). A particular concern is the increase in prevalence in populations of congenital malformations caused by chromosomal aberrations (from 4.2 to 5.3 %) and multiple developmental malformations (from 2.1 to 3.4 %).

Conclusion and future perspectives. In the context of a decrease in the population of Kherson region and a decrease in the birth rate, the frequency of congenital malformations in newborns increased (from 22.3±5.4 % in 2000-2008 to 40.1±8.2 % in 2009-2017). Significant differences in this indicator were found in the population of the region. The dynamics of the frequency of congenital malformations can be used to assess the adaptive homeostasis of populations under conditions of their genetic and demographic transformation.

The decrease in the frequency of reproductive losses is accompanied by a statistically significant increase in the prevalence of congenital malformations in the population, which can be explained by the selective effect of the "sifting" selection during the period of fetal development (r=-0.52±0.12; tr=2.4> t05=2.12).

The study of dynamics of the structure of congenital malformations showed a statistically significant increase in the prevalence of congenital malformations of the circulatory system among newborns (from 23.7% in the period of 2000-2006 to 35.3% in the period of 2007-2015).

Rural population where the share of interethnic marriages has increased over the years of research is characterized by a higher prevalence of congenital malformations (r=0.50±0.46; t = 2.3> t05=2.12), which confirms the validity of the idea of possible negative consequences of outbreeding (violation of adaptive gene complexes, increased recombination rate).

Rural population (endogamy index 0.5 and higher) having an increase or relative constancy of the share of homolocal mono-ethnic Ukrainian marriages is characterized by a lower incidence of congenital malformations among newborns (17.7±3.4: 19.3±3.0 %, respectively) compared with population where the proportion of such marriages has significantly decreased (28.1 ± 4.4) %.

When analyzing the prevalence and structure of congenital and hereditary pathology in population, the influence of population genetic and demographic factors should be taken into account. A promising area of research is the study of the causes of statistically significant differences in the prevalence of congenital and hereditary pathologies among the rural population of one region with an analysis of the characteristics of their ethnic structure and history of formation.

References

1. Doddabasappa PN, Adarsh E, Divya N. Prevalence of congenital anomalies: a hos-pital-based study. *International Journal of Contemporary Pediatrics.* 2018; 5(1): 119–23. doi: 10.18203/2349-3291.ijcp20175571
2. Marwah A, Marwah P. Profile of gross congenital malformations among live newborns and its associated risk factors from a tertiary care rural teaching institute. *International Journal of Research in Medical Sciences.* 2016 Jun; 4(6): 2394–7. doi: 10.18203/2320-6012.ijrms20161820
3. Feldkamp ML, Carey JC, Byrne JLB, Krikov S, Botto LD. Etiology and clinical presenta-tion of birth defects: population based study. *BMJ.* 2017; 30: 357. PMID: 28559234. PMCID: PMC5448402. doi: 10.1136/bmj.j2249
4. Lanovenko EG. Prevalence of congenital pathology in populations with different genetic and de-mographic structure. *Studia Biologica.* 2018: 12(2); 45–52. doi: 10.30970/sbi.1202.561
5. Anthony S, Kateman H, Brand R. Ethnic differences in congenital malformations in the Netherlands: Analyses of a 5-year birth cohort. *Paediatric and Perinatal Epidemiology.* 2005: 19(2): 135–44. PMID: 15787888. doi: 10.1111/j.1365-3016.2005.00632.x
6. Meitei SY, Saraswathy KN, Sachdeva MP. Demogenetic study – a holistic approach for studying population structure. *International Journal of Human Sciences.* 2012; 9(2): 392–404.
7. Lanovenko E. Dynamics of Congenital Development Disorders Prevalence in Ukrainian Re-gions and their Structure in Kherson Region. *JMBS.* 2017; 2(4): 175–9. [Ukrainian] doi: 10.26693/jmbs02.04.175
8. EUROCAT. European Surveillance of Congenital Anomalies: Statistical Monitoring Introduction. Available from: http://www.eurocat-network.eu/default.aspx

УДК 575.17: 599.9

ЧАСТОТА І СТРУКТУРА ВРОДЖЕНИХ ВАД РОЗВИТКУ В СІЛЬСЬКИХ ПОПУЛЯЦІЯХ ПІВДНЯ УКРАЇНИ І РОЛЬ ГЕНЕТИЧНИХ ТА ДЕМОГРАФІЧНИХ ЧИННИКІВ У ЇХНЬОМУ ПОШИРЕННІ

Лановенко О. Г., Фоміна Ю.

Резюме. В умовах скорочення населення Херсонської області та зниження народжуваності частота вроджених вад розвитку у новонароджених збільшилася (з 22,3±5,4 в 2000-2008 роках до 40,1±8,2 в 2009-2017 роках). Суттєві відмінності за цим показником виявлені між популяціями регіону. Динаміка частоти вроджених вад розвитку може бути використана для оцінки адаптивного гомеостазу популяцій в умовах їх генетичної та демографічної трансформації.

Зниження частоти репродуктивних втрат супроводжується статистично значущим збільшенням поширеності вроджених вад розвитку в популяціях, що можна пояснити ефектом дії «просіюючого» добору в період розвитку плоду (r=-0,52±0,12; tr=2,4> t05=2,12).

Дослідження динаміки структури вроджених вад розвитку показало статистично значуще збільшення поширеності вроджених вад розвитку системи кровообігу серед новонароджених (з 23,7% в період 2000-2006 років до 35,3% в період 2007-2015 років).

Сільські популяції, в яких частка міжетнічних шлюбів за роки досліджень зросла, характеризуються більш високою поширеністю вроджених вад розвитку (r=0,50±0,46; t=2,3> t05=2,12), що підтверджує обґрунтованість концепції про можливі негативні наслідки аутбридингу (порушення адаптивних генних комплексів, збільшення швидкості рекомбінації).

Сільські популяції (індекс ендогамії 0,5 і вище), в яких спостерігається збільшення або відносна сталість частки гомолокальних моноетнічних українських шлюбів, характеризуються більш низькою частотою вроджених вад розвитку серед новонароджених (відповідно 17,7±3,4: 19,3±3,0%) в порівнянні з популяціями, в яких частка таких шлюбів значно знизилася (28,1±4,4) %.

При аналізі поширеності та структури вродженої і спадкової патології в популяціях слід враховувати вплив популяційно-генетичних і демографічних чинників. Перспективним напрямком досліджень є вивчення причин статистично значущих відмінностей в поширеності вроджених і спадкових патологій серед населення сільських популяцій одного регіону з аналізом особливостей їх етнічної структури та історії формування.

Ключові слова: вроджені вади розвитку, популяція, етнічна структура.

УДК 575.17: 599.9

ЧАСТОТА И СТРУКТУРА ВРОЖДЕННЫХ ПОРОКОВ РАЗВИТИЯ В СЕЛЬСКИХ ПОПУЛЯЦИЯХ ЮГА УКРАИНЫ И РОЛЬ ГЕНЕТИЧЕСКИХ И ДЕМОГРАФИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ В ИХ РАСПРОСТРАНЕННОСТИ

Лановенко Е. Г., Фомина Ю.

Резюме. В условиях сокращения численности населения Херсонской области и снижения рождаемости частота врожденных пороков развития у новорожденных увеличилась (с 22,3±5,4% в 2000-2008 годах до 40,1±8,2% в 2009-2017 годах). Существенные различия по этому показателю обнаружены между популяциями региона. Динамика частоты врожденных пороков развития может быть использована для оценки адаптивного гомеостаза популяций в условиях их генетической и демографической трансформации.

Снижение частоты репродуктивных потерь сопровождается статистически значимым увеличением распространенности врожденных пороков развития в популяциях, что можно объяснить избирательным действием «просеивающего» отбора в период развития плода (r=-0,52±0,12; tr=2,4> t05=2,12).

Изучение динамики структуры врожденных пороков развития показало статистически значимое увеличение распространенности врожденных пороков системы кровообращения среди новорожденных (с 23,7% в период 2000-2006 гг. до 35,3% в период 2007-2015 гг.).

Сельские популяции, в которых за годы исследований увеличилась доля межэтнических браков, характеризуются более высокой распространенностью врожденных пороков развития (r=0,50±0,46; t =2,3> t05=2,12), что подтверждает справедливость представления о возможных негативных последствиях аутбридинга (нарушение адаптивных генных комплексов, увеличение скорости рекомбинации).

Сельские популяции (индекс эндогамии 0,5 и выше), в которых наблюдается увеличение или относительное постоянство доли гомолокальных моноэтнических украинских браков, характеризуются меньшей частотой врожденных пороков развития среди новорожденных (соответственно 17,7±3,4: 19,3±3,0%) по сравнению с популяциями, в которых доля таких браков значительно снизилась (28,1±4,4) %.

При анализе распространенности и структуры врожденной и наследственной патологии в популяциях следует учитывать влияние популяционно-генетических и демографических факторов. Перспективным направлением исследований является изучение причин статистически достоверных различий в распространенности врожденной и наследственной патологии среди населения сельских популяций одного региона с анализом особенностей их этнической структуры и истории формирования.

Ключевые слова: врожденные пороки развития, популяция, этническая структура.

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 01.08.2019 р.
Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs05.01.348
УДК 613.2:613.956

Латіна Г. О.

ГІГІЄНІЧНА ОЦІНКА ХАРЧОВОГО СТАТУСУ УЧНІВ СЕРЕДНЬОГО ШКІЛЬНОГО ВІКУ

Сумський державний педагогічний університет імені А. С. Макаренка, Україна

latinanna40@gmail.com

З метою визначити харчовий статус учнів середнього шкільного віку та провести його гігієнічну оцінку було обстежено 89 учнів 12-16 років закладу загальної середньої освіти м. Суми. Розроблено опитувальник оцінки харчового статусу учнів середнього шкільного віку, який включав інформаційну згоду батьків учня; паспортну частину; частину для заповнення медичним працівником (за наявності у закладі) або батьками, яка передбачала внесення даних щодо довжини тіла, маси тіла, групи здоров'я, групи для занять фізичною культурою, наявності диспансерного обліку; частину для заповнення батьками разом з дітьми з суб'єктивною оцінкою самопочуття, застосування лікарських препаратів від різних симптомів, частоти їх виникнення протягом останніх 6 місяців, кратністю вживання їжі та продуктів за групами.

Оцінено рівень харчового статусу учнів середнього шкільного віку, який відповідав оптимальному рівню (72,41%), що опосередковано відповідає оптимальному стану здоров'я. Порушення харчового статусу характеризувалось проявами зниженого (9,2%) та підвищеного (18,39%) рівня. Статеві особливості формування порушеного харчового статусу полягають у переважі підвищеного харчового статусу (20,93±4,31%, t=4,04, p≤0,00) у хлопців. Вікові особливості охоплюють підлітків 13 та 16 років, порушення харчового статусу яких, відбувається за рахунок підвищеного харчового статусу, що вимагає контролю за якістю раціону та оптимізацію рухової активності.

У результаті гігієнічної оцінки харчового статусу в залежності від кратності вживання їжі та продуктів за групами, встановлено що підлітки з оптимальним харчовим статусом переважно харчуються 3 (39,68±5,18%) або 4 (26,98±26,98%) рази на день, зі зниженим харчовім статусом харчуються 2 рази на день (50±5,29%, t=5,9, p≤0,001). У підлітків з підвищеним харчовим статусом не встановлено відмінностей між кратністю харчування. Встановлені особливості свідчать про раціональний режим харчування у дітей з оптимальним харчовім статусом та нераціональний режим зі зниженим харчового статусу. Підлітки з підвищеним харчовим статусом маючи різні режими харчування, можливо, не враховують якість харчового раціону. В залежності від споживання груп харчових продуктів підлітками встановлено перевага їх споживання кожного дня або 2-3 рази на тиждень не залежно від рівня харчового статусу, що є гігієнічно раціональним.

Ключові слова: харчовий статус, режим харчування, індекс маси тіла, підлітки.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Робота виконана згідно з планом НДР кафедри медико-біологічних основ фізичної культури Сумського державного педагогічного університету імені А. С. Макаренка «Фізіолого-гігієнічний супровід здоров'язберігаючих діяльності освітніх закладів», № державної реєстрації 0113U004662.

Вступ. Відомо, що здоров'я людини формується в нерозривній єдності біологічних, психологічних, соціальних факторів і факторів навколишнього середовища. Серед чинників негативних тенденцій у стані здоров'я школярів пріоритетне місце посідають умови життя і навчання. За останні роки в галузі гігієни дитинства накопичена значна інформація про зниження рівня здоров'я молодого покоління. За результатами попередніх досліджень установлено, що найбільш поширені зміни реєструються з боку опорно-рухового апарату, органу зору, ендокринної, серцево-судинної та нервової систем, системи травлення (Калиниченко І. О., Латіна Г. О., Заікіна Г. Л., 2001-2015). Актуальність цієї проблеми значно зростає, враховуючи погіршення якості життя, соціальне розшарування суспільства, зниження життєвого рівня громадян [1].

Стан здоров'я школярів на сучасному етапі розвитку суспільства є важливою медико-соціальною проблемою, що вимагає довгострокової програми заходів і відповідної державної політики, що мають бути спрямовані на поліпшення якості життя і охорону здоров'я школярів. Однією з таких програм на сьогодні є загальнодержавна

програма «Здоров'я-2020: український вимір», у якій визначено пріоритетні напрямки щодо проведення активної демографічної політики, охорони материнства і дитинства, удосконалення нормативно-правової бази охорони здоров'я відповідно до світових стандартів, а насамперед, розроблення та впровадження новітніх технологій мінімізації факторів (чинників) ризику захворювань та створення сприятливого для здоров'я середовища на основі даних наукових досліджень [2].

За висновками досліджень можна судити про повноцінність харчування з урахуванням впливу на нього сезонних, економічних чинників, а також про показники здоров'я, показники розумової та фізичної працездатності дітей, які залежать від якості харчування. Отримання таких даних, достовірно характеризують і визначають харчової статус дітей, є дуже трудомістким завданням, пов'язаної з тривалими і складними дослідженнями [3].

Сучасна наука розглядає основні терміни у галузі гігієни харчування. Так, під поняттям «раціональне харчування» Гриньова М., Коновал Н. розуміють харчування, яке задовольняє фізіологічні потреби у харчових продуктах, сприяє підтриманню високої працездатності та здоров'я [4].

Відповідно до Наказу МОЗ України «Про затвердження методичних рекомендацій для лікарів загальної практики – сімейної медицини з приводу консультування пацієнтів щодо основних засад здорового харчування» термін «раціональне харчування» трактується як, фізіологічне повноцінне харчування потенційно здорових людей, тобто таке, що забезпечує організм людини оптимальною кількістю поживних речовин та енергії відповідно до норм фізіологічних потреб організму людини [5].

За ДСТУ 3862-99 у розділі «Громадське харчування» зазначено, що «раціональне харчування» – це фізіологічно повноцінне харчування здорових людей, що має певний режим і враховує фізіологічні потреби організму в харчових речовинах і енергії [6].

На сучасному етапі «харчову поведінку» оцінюють як компонент способу життя, спрямований на задоволення фізіологічних та психологічних потреб, до складу якого входять: вибір, способи готування та прийому їжі, умови та наслідки харчування для організму в цілому [7].

За ДСТУ 3038-95 у розділі гігієна під терміном «харчовий статус» (ХС) рекомендують розуміти стан здоров'я населення, що визначається харчуванням у певних конкретних умовах праці та побуту. Під терміном «харчовий статус» Нікіфорова Я. В. визначає стан здоров'я, що утворився на тлі конституціональних особливостей організму під впливом фактичного харчування [7]. Також, харчовий статус розглядається як інтегральний показник загального функціонального стану дитини, генетично детермінованих особливостей обміну речовин і дії факторів навколишнього середовища [7].

У Концепції Загальнодержавної програми «Здоров'я-2020: український вимір» (31.10.2011 р.) зазначено, що профілактика неінфекційних захворювань у 2,7 рази менш затратна, ніж лікування хворих, а здоровий спосіб життя населення у 5 разів ефективніший, ніж лікувально-діагностична діяльність галузі охорони здоров'я. Тому, діяльність пов'язана із збереженням та зміцненням здоров'я населення визначає напрямки роботи профілактичної медицини. На сьогодні, кожна доросла людина проходить шлях який складається з навчання і виховання у закладах дошкільної освіти, загальної середньої, професійно-технічної або вищої освіти. Тривалість перебування в закладах освіти середньостатистичної людини складає від 16 до 20 років. Тому, спільними зусиллями педагогічних та медичних працівників можливо створити середовище спрямоване на формування здорового способу життя.

Мета дослідження – визначити харчовий статус учнів середнього шкільного віку та провести його гігієнічну оцінку.

Гіпотеза дослідження:

1) в учнів середнього шкільного віку превалює порушення харчового статусу;
2) харчовий статус підлітків пов'язаний з кратністю вживання їжі та продуктів за групами.

Завдання дослідження:

1. Розробити опитувальник оцінки харчового статусу учнів середнього шкільного віку.
2. Оцінити рівень харчового статусу учнів середнього шкільного віку.
3. Провести гігієнічну оцінку харчового статусу в залежності від кратності вживання їжі та продуктів за групами.

Матеріал та методи дослідження. На сьогодні для оцінки харчового статусу, фактичного харчування використовується ціла низка методів: балансовий, бюджетний, анкетний, опитувально-ваговий, ваговий. Ці методи використовуються як для індивідуальної оцінки так і для оцінки у групах [3, 8, 9, 10].

Групу дослідження складали 89 учнів 12-16 років закладу загальної середньої освіти м. Суми. Дослідження проводили у відповідності до Конвенції Ради Європи «Про захист прав людини і людської гідності в зв'язку з застосуванням досягнень біології та медицини: Конвенція про права людини та біомедицину (ETS № 164 від 04.04.1997 р.», і «Правил етичних принципів проведення наукових медичних досліджень за участю людини», затверджених Гельсінською декларацією (1964-2013 рр.).

Від родичів кожного пацієнта отримана інформована згода на участь у дослідженні.

Найпростішим, швидким та об'єктивним показником для оцінки вихідної енергетичної адекватності харчування витратам є визначення індексу маси тіла. Відповідно до методичних рекомендацій для лікарів загальної практики – сімейної медицини з приводу консультування пацієнтів щодо основних засад здорового харчування харчовий статус за індексом маси тіла поділяють на недостатній, знижений, звичайний, підвищений, надлишковий [5, 8, 11, 12]. Тому, для оцінки харчового статусу було обрано індекс маси тіла (ІМТ). Результати антропометричних досліджень (довжина тіла (ДТ), маса тіла (МТ)) оцінено за стандартною методикою обрахунку ІМТ та розподілено на три групи: знижений харчовий статус ХС, підвищений ХС та оптимальний. Визначення трьох груп дослідження проводилось відповідно до вікових норм ІМТ які представлені у **таблиці 1**.

Таблиця 1 – Рівні харчового статусу за індексом маси тіла (Калиниченко І. О., 2010)

Вік, роки	Харчовий статус, кг/м^2		
	знижений	оптимальний	підвищений
12	менше 15,81	15,81-21,21	більше 21,21
13	менше 16,22	16,22-21,78	більше 21,78
14	менше 16,27	16,27-21,56	більше 21,56
15	менше 17,23	17,23-22,15	більше 22,15
16	менше 17,76	17,76-22,11	більше 22,11

Для вирішення поставлених завдань дослідження було розроблено опитувальник оцінки харчового статусу учнів середнього шкільного віку. Опитувальник включав інформаційну згоду батьків учня, яку отримували отримати до початку анкетування; паспортну частину; частину для заповнення медичним працівником (за наявності у закладі) або батьками, яка передбачала внесення даних щодо довжини тіла, маси тіла, групи здоров'я, групи для занять фізичною культурою, наявність диспансерного обліку; частину для заповнення батьками разом з дітьми, яка включала суб'єктивну оцінку самопочуття, застосування лікарських препаратів від різних симптомів та частота їх виникнення протягом останніх 6 місяців, кратність вживання їжі та продуктів за групами.

Отримані дані підлягали математичній та статистичній обробці за допомогою прикладної програми «STATISTICA 6,0».

Результати дослідження. Під час визначення часток дітей середнього шкільного віку з різним ХС, встановлено перевагу оптимального харчового статусу (72,41%) над зниженим (9,2%) та підвищеним (18,39%).

В результаті оцінки показників здоров'я встановлено перевагу І групи здоров'я (54,55%) на 17,89% порівняно з ІІ групою (37,66%), на 48,06% порівняно з ІІІ групою (6,49%) та на 53,25% порівняно з IV групою (1,3%). Аналіз диспансерного обліку свідчить що 55,84% підлітків включені до диспансерного обліку на противагу 44,16% підлітків не включених до нього.

Перебування підлітків на диспансерному обліку передбачає розподіл підлітків за групами для занять фізичною культурою. Так, 90,80% підлітків складають основну групу, 8,05% - підготовчу групу та 1,15% відносяться до спеціальної медичної групи.

Характеризуючи кратність споживання їжі слід відзначити відсутність відмінності у розподілі часток щодо споживання їжі 2 рази на добу (26,44±4,67%), 3 рази (34,48±5,03%) та 4 рази (25,29±4,61%). Однак, вірогідну відмінність має частка споживання їжі 5 раз на добу і з питомою вагою у 13,79±3,65% що на 12,65% нижче за частку виживання їжі 3 рази на добу.

Аналіз споживання підлітками основних груп харчових продуктів свідчить що м'ясо вживають кожного дня (74,71%, t=4,6, p≤0,001); рибу та морепродукти – від 1 (40,23±5,19%) до 2-3 раз на тиждень (33,33±4,99%); молочні продукти – кожного дня (55,17%, t=2,5, p≤0,05); овочі – кожного дня (55,17, t=3,03, p≤0,01); картоплю та макарони – кожного дня (43,68%, t=5,4, p≤0,001; 52,87%, t=7,74, p≤0,001, відповідно) або 2-3 рази на тиждень (43,68%, t=5,4, p≤0,001; 40,23% t=5,59, p≤0,001, відповідно); фрукти та солодощі – кожного дня (63,22%, t=4, p≤0,01; 79,31, t=9,94, p≤0,001, відповідно).

Обговорення отриманих результатів. Аналіз встановлених рівнів ХС свідчить що частка порушеного ХС складає 27,59%, що свідчить про необхідність оцінки харчової поведінки та енергетичної складової харчового раціону підлітків. Підвищений харчовий статус може свідчити про передожиріння у підлітків, тоді як знижений харчовий статус вимагає контролю за енергетичною цінністю харчового раціону [7].

Статеві відмінності у розподілі часток рівнів ХС полягають у збереженні загальної тенденції розподілу рівнів ХС з перевагою оптимального рівня. Однак у хлопців порушення ХС відбувається за рахунок підвищеного ХС (20,93±4,31%, t=4,04, p≤0,00). Частка зниженого ХС у хлопців складає 2,33±1,59%. У дівчаток частки зниженого та підвищеного ХС не мають відмінностей між собою (15,91±3,87% відповідно). Перевага підвищеного харчового статусу у хлопців, може бути свідченням підвищеної енергетичної цінності спожитих продуктів та низькою руховою активністю [1].

У підлітків 12 років розподіл часток ХС відповідає значенням у цілому. Частка оптимального ХС складає 65±5,06%, зниженого ХС - 15±3,78% та підвищеного 20±4,24%. Підлітки 13 років формують частки з порушеним ХС за рахунок підвищеного компоненту, про що свідчить частка підвищеного ХС у 20±4,23% проти оптимального ХС 80±4,23% (t=10,07, p≤0,001). У 14 років частки підвищеного та зниженого ХС ідентичні (16,67±3,95%). Також не мають вірогідної відмінності частки порушеного ХС у підлітків 15 років. Так, частка зниженого компоненту ХС складає 10,71±3,27%, підвищеного ХС 17,86± ±4,05% на противагу оптимального ХС (71,43± ±4,79%). Серед підлітків 16 років не встановлено частки зниженого ХС на противагу оптимального ХС (85,71±3,71%) та підвищеного ХС (14,29±3,71%, t=13,61, p≤0,001).

Таким чином, підлітки 13 та 16 років мають порушення ХС за рахунок підвищеного ХС, що вимагає контролю за якістю раціону та оптимізацію рухової активності [3]. Крім того, в результаті кореляційного аналізу встановлено зменшення кратності прийому їжі при зростанні віку підлітків (r=-0,23, p≤0,05) та кратності споживання м'яса (r=-0,35, p≤0,01).

Характеризуючи харчовий статус у підлітків з різною групою здоров'я слід відзначити формування порушення ХС у підлітків I та III групи здоров'я за рахунок підвищеного ХС (23,81±2,26% t=3,73, p≤0,01, 40±4,24% t=2,98, p≤0,05, відповідно) на відміну від зниженого ХС (4,76±4,51%, 20±5,19%, відповідно). У підлітків II групи здоров'я відмінностей у рівнях порушень ХС не встановлено. Можливо припустити, що у I групі здоров'я учні підвищеного ХС масу тіла формують за рахунок м'язового компоненту. Учні III групи здоров'я мають підвищений ХС за рахунок хронічних захворювань, серед яких домінували хвороби системи кровообігу, порушення опорно-рухового апарату.

В залежності від групи занять фізичної культури (ФК) у підлітків з порушеним ХС домінує підвищений ХС (20,25±4,26%, t=2,18, p≤0,05) в основній групі ФК та знижений ХС (14,29%) у підготовчій групі ФК. Встановлені відмінності можна пояснити можливим перерозподілом підвищеної маси тіла у підлітків основної групи ФК за рахунок м'язового складу маси, а не жирової, що потребує подальшого дослідження. Тоді як, знижений ХС підготовчої групи можна пояснити впливом хронічного захворювання на масу тіла підлітків [8].

В залежності від ХС встановлена різна кратність вживання їжі. Підлітки з оптимальним ХС переважно харчуються 3 (39,68±5,18%) або 4 (26,98±26,98%) рази на день при існуванні режимів харчування 2 рази (22,22±4,41%, t=2,56, p≤0,05) та 5 раз (11,11±3,33%, t=4,63, p≤0,01). Підлітки зі зниженим ХС у своїй перевазі харчуються 2 рази на день (50±5,29%, t=5,9, p≤0,001), порівняно з часками 3-разового (12,5±3,51%), 4-разового (12,5±3,51%) та 5-разового (25±4,59%) харчування. Серед підлітків з підвищеним ХС не встановлено відмінностей у частках груп з 2-разовим харчуванням (31,25±4,91%), 3-разовим (25±4,59%), 4-разовим (25±4,59%) та 5-разовим (18,75±4,13%) харчуванням. Встановлені особливості свідчать про раціональний режим харчування у дітей з оптимальним ХС та нераціональний режим зі зниженим ХС. Підлітки з підвищеним ХС маючи різні режими харчування, можливо, не враховують якість харчового раціону [7].

В залежності від споживання груп харчових продуктів підлітками встановлено перевага їх споживання кожного дня або 2-3 рази на тиждень не залежно від рівня ХС, що може бути свідченням якісного контролю батьками раціону підлітків та успішного впровадження освітньої здоров'язбережувальної технології в рамках роботи у даному закладі загальної середньої освіти «Школи сприяння здоров'ю».

Висновки

1. Розроблено опитувальник оцінки харчового статусу учнів середнього шкільного віку, який включав інформаційну згоду батьків учня; паспортну частину; частину для заповнення медичним працівником (за наявності у закладі) або батьками, яка передбачала внесення даних щодо довжини тіла, маси тіла, групи здоров'я, групи для занять фізичною культурою, наявності диспансерного обліку; частину для заповнення батьками разом з дітьми з суб'єктивною оцінкою самопочуття, застосування лікарських препаратів від різних симптомів, частоти їх виникнення протягом останніх 6 місяців, кратністю вживання їжі та продуктів за групами.
2. Оцінено рівень харчового статусу учнів середнього шкільного віку, який відповідав оптимальному рівню (72,41%), що опосередковано відповідає оптимальному стану здоров'я. Порушення ХС характеризувалось проявами зниженого (9,2%) та підвищеного (18,39%) рівня. Статеві особливості формування порушеного ХС полягають у перевазі підвищеного ХС (20,93±4,31%, t=4,04, p≤0,00) у хлопців. Вікові особливості охоплюють підлітків 13 та 16 років, порушення ХС яких, відбувається за рахунок підвищеного ХС, що вимагає контролю за якістю раціону та оптимізацію рухової активності.
3. У результаті гігієнічної оцінки харчового статусу в залежності від кратності вживання їжі та продуктів за групами, встановлено що підлітки з оптимальним ХС переважно харчуються 3 (39,68± ±5,18%) або 4 (26,98±26,98%) рази на день, зі зниженим ХС харчуються 2 рази на день

(50±5,29%, *t*=5,9, *p*≤0,001). У підлітків з підвищеним ХС не встановлено відмінностей між кратністю харчування. Встановлені особливості свідчать про раціональний режим харчування у дітей з оптимальним ХС та нераціональний режим зі зниженим ХС. Підлітки з підвищеним ХС маючи різні режими харчування, можливо, не враховують якість харчового раціону.

4. В залежності від споживання груп харчових продуктів підлітками встановлено перевага їх споживання кожного дня або 2-3 рази на тиждень не залежно від рівня ХС, що є гігієнічно раціональним.

Перспективи подальших досліджень полягають у вдосконаленні розробленого опитувальника з обов'язковим включенням оцінки наступних параметрів: типу конституції, виміру підшкірно-жирового прошарку за допомогою каліперометрії. Для комплексної оцінки харчування додатково провести оцінку харчової поведінки у підлітків та енергетичної складової режиму харчування та розробити методику оцінки ефективності освітньої здоров'язбережувальної технології за напрямом навчання збалансованому харчуванню учнів закладів загальної середньої освіти.

References

1. Kalynychenko IO, Latina HO. Vplyv sotsialno-hihiienichnykh chynnykiv na stan zdorovia uchniv starshoho shkilnoho viku. Hromadske zdorovia: problemy ta perspektyvy rozvytku: *Zb materialiv tez nauk-prakt konf.* Ostroh: Vyd-vo Natsionalnoho universytetu «Ostrozka akademiia»; 2018. p. 31–2. [Ukrainian]
2. Kalynychenko DO. Zdoroviazberezhuvalni tekhnolohii yak skladova navchalno-vykhovnoho protsesu suchasnoi shkoly. *Molodyi vchenyi*. 2016; 11(38.1): 52–5. [Ukrainian]
3. Shevchenko YuS. Pozytyvnyi enerhetychnyi balans pryzvodyt do pidvyshchennia masy tila u molodykh osib. *Aktualni problemy suchasnoi medytsyny. Visnyk VDNZU «Ukrainska medychna stomatolohichna akademiia».* 2015; 2(50): 217–24. [Ukrainian]
4. Hrynova M, Konoval N. Rol zbalansovanoho kharchuvannia u zabezpechenni zdorovoho sposobu zhyttia studentstva. *Naukovi zapysky*. 2014; 131: 3–5. [Ukrainian]
5. Nakaz №16 MOZ Ukrainy vid 14.01.2013. Pro zatverdzhennia Metodychnykh rekomendatsii dlia likariv zahalnoi praktyky – simeinoi medytsyny z pryvodu konsultuvannia patsiientiv shchodo osnovnykh zasad zdorovoho kharchuvannia. [Ukrainian]. Available from: https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0016282-13
6. Zubar NM. *Osnovy fiziolohii ta hihiieny kharchuvannia*. Pidruchnyk. K: Tsentr uchbovoi literatury; 2010. 336 p. [Ukrainian]
7. Nikiforova YaV. Vzaiemozviazok kharchovoi povedinky z metabolichnymy chynnykamy ryzyku. *Suchasna hastroenterolohiia*. 2015; 3(83): 113–21. [Ukrainian]
8. Shevchenko YuS, Holovanova IA, Vesnina LE, Kaidashev IP. Vyznachennia vzaiemozviazkiv faktoriv formuvannia pidvyshchenoi masy tila u molodykh osib. *Svit medytsyny ta biolohii*. 2016; 1(55): 103-9. [Ukrainian]
9. Kozik NM, Stratiichuk NA, Pylyp HM, Lohush LH. Doslidzhennia osoblyvostei kharchuvannia studentiv vyshchoi shkoly yak skladovoi sposobu zhyttia. *Molodyi vchenyi*. 2017; 3(43.1): 172–6. [Ukrainian]
10. Yehorov B, Mardar M. Stan kharchuvannia naselennia Ukrainy. *Tovary i rynky*. 2011; 1: 140–7. [Ukrainian]
11. Evstratov PI. Pokaznyky indeksu masy tila u shkoliariv molodshykh ta starshykh klasiv mista Chernivtsiv. *Naukovyi chasopys NPU imeni MP Drahomanova*. 2014; 3K(44): 231–5. [Ukrainian]
12. Otsinka efektyvnosti kharchuvannia. [Ukrainian]. Available from: http://static.klasnaocinka.com.ua/uploads/editor/1474/91458/sitepage_44/files/ocinka_efektivnosti_harchuvannya.docx

УДК 613.2:613.956

ГИГИЕНИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ПИЩЕВОГО СТАТУСА УЧАЩИХСЯ СРЕДНЕГО ШКОЛЬНОГО ВОЗРАСТА

Латина А. А.

Резюме. С целью определить пищевой статус учеников среднего школьного возраста и провести гигиеническую оценку было обследовано 89 учащихся 12-16 лет общеобразовательной школы г. Сумы, Украина. Разработан опросник оценки пищевого статуса учащихся среднего школьного возраста, который включал информационную согласие родителей ученика; паспортную часть; часть для заполнения медицинским работником (при наличии в учреждении) или родителями, которая предусматривала внесение данных относительно длины тела, массы тела, группы здоровья, группы для занятий физической культурой, наличии диспансерного учета; часть для заполнения родителями вместе с детьми с субъективной оценкой самочувствия, применение лекарственных препаратов от различных симптомов, частоты их возникновения в течение последних 6 месяцев, кратностью еды и продуктов по группам. Оценен уровень пищевого статуса учащихся среднего школьного возраста, который отвечал оптимальному уровню (72,41%), что косвенно соответствует оптимальному состоянию здоровья. Нарушение пищевого статуса характеризовалось проявлениями пониженного (9,2%) и повышенного (18,39%) уровня. Различия в формировании нарушенного пищевого статуса у подростков разного пола заключаются в преобладании повышенного

пищевого статуса (20,93±4,31%, t = 4,04, p≤0,00) у мальчиков. Возрастные особенности охватывают подростков 13 и 16 лет, нарушения пищевого статуса которых, происходит за счет повышенного пищевого статуса, что требует контроля качества рациона и оптимизацию двигательной активности. В результате гигиенической оценки пищевого статуса в зависимости от кратности приема пищи и продуктов по группам, установлено, что подростки с оптимальным пищевым статусом преимущественно питаются 3 (39,68±5,18%) или 4 (26,98±26,98%) раза в день, со сниженным пищевым статусом питаются 2 раза в день (50±5,29%, t = 5,9, p≤0,001). У подростков с повышенным пищевым статусом не установлено различий между кратностью питания. Установленные особенности свидетельствуют о рациональном режиме питания у детей с оптимальным пищевым статусом и нерациональный режим с пониженным пищевым статусом. Подростки с повышенным пищевым статусом, имея различные режимы питания, возможно, не учитывают качество пищевого рациона. В зависимости от потребления групп пищевых продуктов подростками установлено преимущество их потребления каждый день или 2-3 раза в неделю независимо от уровня пищевого статуса, что является гигиенически рациональным.

Ключевые слова: пищевой статус, режим питания, индекс массы тела, подростки.

UDC 613.2:613.956

Hygienic Assessment of Nutritional Status in Adolescents

Latina A. A.

Abstract. *Material and methods.* We examined 89 students of 12-16 years of school in Sumy, Ukraine in order to determine the nutritional status of adolescents and conduct a hygienic assessment. To assess the nutritional status of adolescents we developed a questionnaire. It included the parental consent of the student; a passport part; a part to be filled in by a health worker or parents; a part to be filled by parents with children. Nutritional status was determined according to body mass index. The result was divided into three levels according to the norm.

Results and discussion. We determined the optimal nutritional status of adolescents (72.41%) which indicated the optimal health status of adolescents. Disruption of nutritional status was characterized by manifestations of reduced (9.2%) and increased (18.39%) levels. Boys had an increased nutritional status (20.93±4.31%, t = 4.04, p≤0.00). In adolescents of 13, 16 years, eating disorders were in the form of increased nutritional status, which requires quality control of the diet and optimization of motor activity. The number of meals was 2 times a day (26.44±4.67%), 3 times (34.48±5.03%) and 4 times (25.29±4.61%). An analysis of adolescents' consumption of the main food groups indicated that meat and seafood were consumed every day (74.71%, *t*=4.6, *p*≤0.001) – from 1 (40.23±5.19%) to 2-3 times a week (33.33±4.99%); dairy products were eaten every day (55.17%, *t* = 2.5, *p*≤0.05); vegetables were eaten every day (55.17, *t* = 3.03, *p*≤0.01); potatoes and pasta wereeaten every day (43.68%, *t* = 5.4, *p*≤0.001; 52.87%, *t* = 7.74, *p*≤0.001, respectively) or 2-3 times a week (43.68%, *t* = 5.4, *p*≤0.001; 40.23% *t* = 5.59, *p*≤0.001, respectively); fruits and sweets were eaten every day (63.22%, *t*=4, *p*≤0.01; 79.31, *t* = 9.94, *p*≤0.001, respectively). Hygienic assessment of nutritional status was carried out depending on the amount of food intake and products. Adolescents with optimal nutritional status were predominantly fed three (39.68±5.18%) or four (26.98±26.98%) times daily. Adolescents with reduced nutritional status ate twice daily (50±5.29%, *t*=5.9, *p*≤0.001). Adolescents with high nutritional status did not find a difference between different amounts of food intake.

Conclusion. The established features testified to a rational diet in children with optimal nutritional status and an irrational regimen with reduced nutritional status. Depending on the consumption of food groups by adolescents, the benefit of consuming them daily or 2-3 times a week regardless of the level of nutritional status was established, which was hygienically rational.

The prospect of further research is: 1) in improvement of the developed questionnaire with the obligatory inclusion of the assessment of the following parameters: type of constitution, measurement of the subcutaneous fat layer; 2) to carry out an assessment of nutritional behavior in adolescents for a comprehensive assessment of nutrition; 3) to develop a methodology for assessing the effectiveness of teaching balanced nutrition to students in secondary schools.

Keywords: nutritional status, diet, body mass index, adolescents.

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 24.07.2019 р.
Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs05.01.354
УДК 796.015:612.176.4+575.113.1

Поліщук А. О.[1], Дроздовська С. Б.[1], Гончаров С. В.[2], Досенко В. Є.[2]

РІВЕНЬ ЕКСПРЕСІЇ ДОВГИХ НЕКОДУЮЧИХ РНК ПРИ ТРИВАЛІЙ ТА ДОВГОТРИВАЛІЙ АДАПТАЦІЇ У ВІДПОВІДЬ НА ФІЗИЧНЕ НАВАНТАЖЕННЯ

[1]Національний університет фізичного виховання і спорту України, Київ, Україна
[2]Інститут фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України, Київ, Україна
anyapol777@gmail.com

Не зважаючи на те, що фізична активність є одним з найбільш надійних засобів профілактики ряду серцево-судинних захворювань, а високий рівень фізичної активності строго асоційований зі зниженням частоти випадків цих захворювань, надмірні фізичні навантаження можуть бути фактором, що провокує їх розвиток. Крім того, у ризик їх розвитку вносять внесок генетичні фактори, що пояснюють гетерогенність впливу фізичних вправ на організм. І хоча якісні та кількісні показники прояву гіпертрофії міокарду достатньо вивчені та класифіковані, до сих пір не вщухають дискусії про механізми формування гіпертрофії та можливість трансформації фізіологічної гіпертрофії у патологічну під впливом фізичних навантажень. Новий клас РНК – довгі некодуючі РНК (lncRNA), пов'язані із широкою низкою біологічних процесів у відповідь на фізичне навантаження, які можуть діяти на різних сходинках генної експресії. Деякі автори продемонстрували у дослідах важливу роль lncRNA у нормальному розвитку серця та при виникненні серцевих захворювань, зокрема показано, що деякі довгі некодуючі РНК експресуються міокардом та можуть виступати факторами серцевої гіпертрофії.

Мета роботи – дослідити реакцію зміни рівнів експресії lncRNA , як можливий механізм адаптації до інтенсивних фізичних навантажень.

Матеріали і методи досліджень. Аналіз наукової літератури, молекулярно-генетичні (виділення РНК, ПЛР у реальному часі), методи математичної статистики.

Адаптація до фізичних навантажень різної інтенсивності призводить до різної експресії некодуючих РНК. Після фізичного навантаження великої потужності експресія більшості lncRNA – NRON, MHRT та MIAT достовірно збільшується, тоді як рівень експресії LIPCAR зменшується (p=0,001). Після фізичного навантаження нетренованих осіб експресія lncRNA NRON (p=0,04) вірогідно знижується, тоді як, LIPCAR, MHRT, MIAT вірогідно зростає у декілька разів. При фізичному навантаженні спортсменів-любителів, були відмічені зміни рівнів експресії lncRNAs, проте вони були не вірогідними.

Дослідження рівня експресії їх у відповідь на фізичні навантаження дозволяють розкрити нові аспекти механізму регуляції адаптаційної відповіді серцево-судинної системи на фізичні навантаження. Експресія генів некодуючих РНК може потенційним інформаційним маркером перебігу адаптаційних процесів до фізичних навантажень.

Ключові слова: довгі некодуючі РНК, гіпертрофія міокарду, фізичні навантаження.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Робота виконується згідно до теми фундаментального дослідження Міністерства освіти і науки «Молекулярно-генетичні особливості адаптації серцево-судинної системи до інтенсивних фізичних навантажень» (№ держ. реєстрації 0117U002383), та згідно до теми 2.8 «Особливості соматичних, вісцеральних та сенсорних систем у кваліфікованих спортсменів на різних етапах підготовки» згідно плану НДР НУФВСУ.

Вступ. Вважається, що фізичні навантаження є основним чинником у боротьбі проти серцево-судинних захворювань, але інтенсивні фізичні навантаження ставлять високі вимоги до міокарда. Довготривалі фізичні навантаження, зокрема аеробні, призводять до розвитку гіпертрофії міокарда, а у поєднанні з несприятливим генотипом спортсменів можуть вести до патологічної форми гіпертрофії [1, 2, 3]. Ключовим фактором регуляції м'язового розвитку, гомеостазу та метаболізму є некодуючі РНК (включно мікро- та довгі некодуючі РНК) [4]. Новий клас РНК – довгі некодуючі РНК (lncRNA) мають більш специфічні профілі експресії до певних видів тканин, пов'язаних з широкою низкою біологічних процесів у відповідь на фізичне навантаження, які можуть діяти на різних сходинках генної експресії. Тому ступінь гіпертрофії міокарда пов'язаний із рівнем експресії довгих некодуючих РНК, зокрема таких як LIPCAR, NRON, MIAT, MHRT, які можуть бути

потенційним інформаційним маркером перебігу адаптаційних процесів до фізичних навантажень [5, 6, 7].

Було досліджено, що LIPCAR може служити корисним раннім діагностичним інструментом для оцінки діастолічної функції ЛШ та ремоделювання [8, 9]. Враховуючи раніше досліджувану асоціацію між параметрами діастолічної функції ЛШ та рівнями експресії LIPCAR, було висунуто гіпотезу, що циркулюючі рівні цих lncRNAs можуть бути потенційними біомаркерами діастолічного порушення функції ЛШ у пацієнтів з діабетом 2 типу, які показали більш високий рівень LIPCAR порівняно з пацієнтами з нормальною діастолічною функцією [10]. MIAT бере участь у патологічному ангіогенезі, тому пропонується як пре диктор інфаркту міокарда [11]. MHRT вперше ідентифіковано, як серцево-специфічну lncRNA. Рівень MHRT був значно підвищений у крові пацієнтів з гострим інфарктом міокарда у порівняні із контролем [12]. Зміни експресії NRON, як і MHRT в крові можуть відображати зміни серцевої функції та структури під час розвитку патологічних станів захворювань серця [13]. NRON бере участь у генезисі та розвитку серцевої недостатності [14].

На сьогоднішій час, MIAT, NRON, MHRT, LIPCAR – це важливі lncRNAs, що не вивчались у спортсменів.

Мета роботи – дослідити реакцію зміни рівня lncRNAs після фізичних навантажень різної потужності , як можливий маркер адаптації до інтенсивних фізичних навантажень.

Матеріал та методи досліджень. У дослідженні брали участь 153 особи, з яких 111 осіб – професійні спортсмени (82 – веслувальники, 29 – легка атлетика), 12 – непрофесійні та 30 нетренованих людей, що власне склали контрольну групу. Відповідно група спортсменів булла поділена на дві підгрупи: спортсмени, які спеціалізуються у академічному веслуванні (веслувальники) та спортсмени, які займаються бігом на довгі дистанції (марафонці). Перша група виконувала у якості тестуючого навантаження ергометричний тест до моменту вимушеної відмови від роботи. В цьому випадку навантаження характеризувалось як робота великої потужності. Друга група тестувалася до, через 1 годину після та через 24 години після марафонського забігу. Контрольна група отримувала хронічні навантаження (заняття фітнесом) впродовж 3 місяців.

Усі досліди 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.). Усі учасники дослідження давали письмову інформовану згоду на участь у дослідженні.

Забір генетичного матеріалу. Проводили забір венозної крові у спортсменів за допомогою вакуумної системи BD Vacutainer®, у пробірки BDHemogard™ (6мл, 13х100мм) з K_2ЕДТА, нанесеним розпилюванням на внутрішню поверхню пробірки. У стерильну пробірку додавали 2 мл цільної крові та 2 мл 0,9 % NaCl. Центрифугували 15 хв при 3000 оборотів.

Виділення РНК з плазми крові. Виділення тотальної РНК із плазми крові проводили із використанням фенол-хлороформеного методу екстракції з використанням реагентів Sigma (США) та додаванням miR-39 з концентрацією 1fM/1 мкл (miR Neasy Serum/Plasma Spike-In Control, Syn-cel-miR-39 miRNA, Lot No. 227926630, product of United States). Використовували 400 мкл плазми, 800 мкл *Trizol* реагенту та200 мкл хлороформу (суміш із ізоамілового спирту у співвідношенні 49 : 1). Проводили термостатування суміші 5 хв при температурі 4°С та центрифугування пробірок протягом 6 хв при 14000 об/хв. Відбирали супернатант та додавали 500 мкл ізопропанолу після чого все поміщали у -20°С на 30 хвилин. Далі проводили відмивання зразків за допомогою етилового спирту (75%). У отриманих зразках РНК, розведених у 50 мкл дистильованої води, вимірювали концентрацію РНК вимірювалася за допомогою спектрофотометра NanoDrop ND1000 (NanoDrop Technologies Inc, США).

Зворотна транскрипція та полімеразна ланцюгова реакція у реальному часі. Зворотну транскрипцію проводили із застосуванням специфічних петльових праймерів для cel-miR-39 miRNA.

Зворотня транскрипція проводиться у два етапи. Для проведення першого ми використовуємо 1 мкл Random Hexamer primer, 5 мкл H_2O (деіонізована вода, очищена від нуклеаз) та 6 мкл тотальної РНК. Зразки інкубували впродовж 5 хв при 70°С (Gene Amp® PCR System 2700, Applied Biosystems, США). Далі Готували суміш з розчинів: 4 мкл Buffer RT, 2мкл dNTP (×10), 0,9 мкл Revert Aid RT, 0,5 мкл Ribo Lock RNAse inhibitor. Здійснювали інкубацію суміші 1 год при 42°С, далі проводили реакцію прогрівання при 70°С впродовж 10 хв. Після цього пробірки із зразками переносили на лід.

Для збільшення кількості копій потрібних фрагментів кДНК ми проводили преампліфікацію із використанням специфічних праймерів для кожної довгої некодуючої РНК. Змішували розчин, до складу якого входить: 3,7 мкл H_2O, 5 мкл SybrGreen max, 0,05 мкл Праймер №1, 0,05 мкл Праймер №2 та 0,2 мкл Rox та додають 3 мкл кДНК. Програма преамліфікації складається із 17 циклів на приладі (GeneAmp® PCRSystem 2700, Applied Biosystems, США).

Після цього проводили другий тур полімеразної ланцюгової реакції у реальному часі проводили за

допомогою приладу 7500 FastReal-time PCR (Applied Biosystems, США). У спеціальний 96-лунковий планшет вносили 3 мкл кДНК після пре ампліфікації та додавали 3,5 мкл H_2O, 5 мкл SybrGreen max, 0,15 мкл Праймер №1, 0,15 мкл Праймер №2 та 0,2 мкл Rox. Програма ампліфікації складалася з 50 циклів: денатурація – 95°С впродовж 15 с, приєднання праймерів та елонгація – 1 хв 60°С.

Результати дослідження та їх обговорення. Рівень експресії довгих некодуючих РНК у стані спокою у всіх трьох групах був у різній кількості та реагував на фізичні навантаження різної потужності, тобто lncRNA приймають різну участь у процесах адаптації організму до фізичних навантажень. Після них рівень експресії lncRNA NRON у контрольній групі вірогідно зменшується – у 1,91 рази або ж на 47,7% (p=0,04). А експресія LIPCAR, MHRT, MIAT достовірно зростає. Рівень lncRNA LIPCAR у нетренованих осіб зростає у 1,47 рази (або на 47, 24 %) (p=0,0004), а результати експресії MHRT, показують, що її рівень зростає – у 1,54 рази або ж на 53,54% (p=0,005). Після фізичного навантаження експресія MIAT значно збільшується у 1,02 рази (p=0,017). Хронічні навантаження у нетренованих осіб призводять до пониженої експресії NRON і підвищеної LIPCAR, MHRT, MIAT (**рис. 1**).

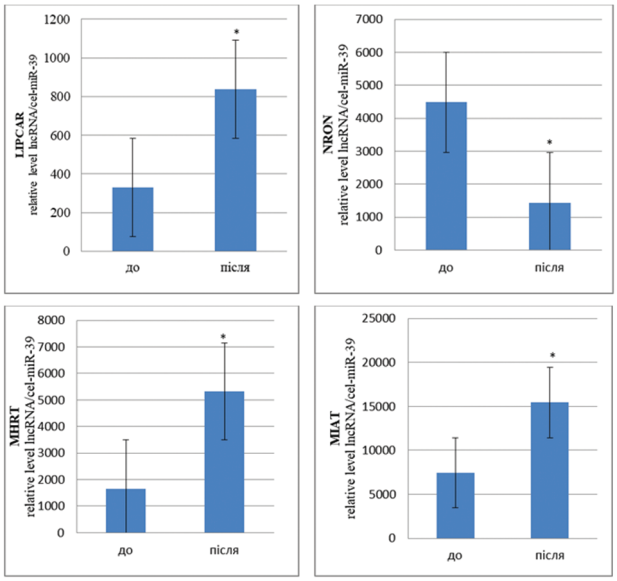


Рис. 1. Зміни рівнів експресії lncRNAs при хронічних навантаженнях у нетренованих осіб

Примітка: * – вірогідність відмінностей порівняно з показником стану спокою (p <0,05).

Аналізуючи рівні експресії у групі професійних спортсменів, ми побачили, що після фізичного навантаження великої потужності експресія lncRNA LIPCAR достовірно знизилась – у 1,68 рази або на 40,46 % (p=0,001), а експресія lncRNA MHRT зростає у 4,74 раза (p=0,00003). Рівні lncRNA NRON та MIAT збільшуються після навантаження великої потужності: у 9,25 рази (p=0,012) та у 7,42 рази (p=0,019) відповідно (**рис. 2**).

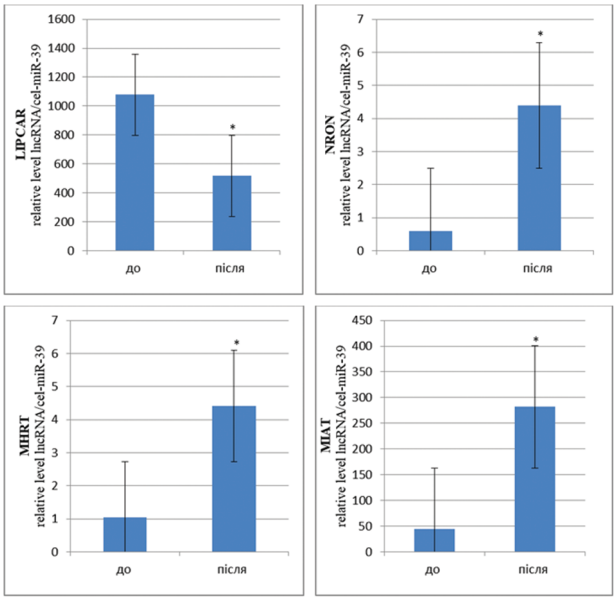


Рис. 2. Рівень експресії lncRNAs до та після фізичних навантажень великої потужності

Примітка: * – вірогідність відмінностей порівняно з показником стану спокою (p <0,05).

У ситуації із непрофесійними спортсменами (марафонцями) ми не отримали достовірних результатів, хоча рівні експресії lncRNA змінюються. Одразу після фізичного навантаження помірної потужності експресія lncRNA LIPCAR знизилась у 1,02 рази (p=0,61), а через 1 добу зросла в 1,28 рази (p=0,43) вище стану спокою. Експресія lncRNA NRON подібно до LIPCAR – спочатку зменшується в 1,04 рази (p=0,56), а через добу відновлюється – від першої точки зростає у 1,02 рази (p=0,88). Рівень lncRNA MHRT зростає в обох випадках – у 1,25 рази (p=0,67) відразу після марафонського забігу, та у 1,34 рази (p=0,32) через 24 години. Експресія MIAT незначно змінюється – знижується у 1,28 рази (p=0,35), дещо збільшуючись через добу – у 1,15 рази (p=0,47). Після фізичного навантаження помірної інтенсивності експресія більшості lncRNA (LIPCAR, NRON, MIAT) незначно знижується, проте дещо відновлюється через 24 години, що може свідчити про наявність явища суперкомпенсації, тоді як рівень MHRT зростає в обох випадках.

LIPCAR, NRON, MIAT та MHRT – lncRNAs відіграють важливу роль, як у нормальному розвитку серця, так і при виникненні серцевих захворювань, зокрема гіпертрофії міокарда [5]. Вивчені довгі

некодуючі РНК беруть різну участь у процесах адаптації до фізичних навантажень, по різному реагують на навантаження різної тривалості та інтенсивності.

Висновки. Адаптація до фізичних навантажень різної інтенсивності призводить до зміни рівня довгих некодуючих РНК в плазмі. Після фізичного навантаження великої потужності експресія більшості lncRNA – NRON, MHRT та MIAT достовірно збільшується, тоді як рівень експресії LIPCAR зменшується (p=0,001). Після фізичного навантаження нетренованих осіб експресія lncRNA NRON (p=0,04) вірогідно знижується, тоді як, LIPCAR, MHRT, MIAT вірогідно зростає у декілька разів. При фізичному навантаженні непрофесійних спортсменів, були відмічені зміни рівнів експресії lncRNAs, проте вони були не вірогідними.

Перспективи подальших досліджень. Дослідження рівнів експресії lncRNA, як біомаркера розвитку патологічного процесу, дозволить розпізнавати високу схильність до розвитку гіпертрофії міокарду, проводити діагностику патологічних та передпатологічних станів міокарду, тим самим дозволить покращити стан здоров'я спортсменів та підвищити ефективність їх тренувального процесу.

References

1. Bezugla VV. Kardiomiopatiya vnaslidok fizychnogo perevantazhennya [Cardiomyopathy due to physical overload]. *Zhurnal klinichnykh ta eksperymentalnykh medychnykh doslidzhen*. 2016; 4(2): 226-36. [Ukrainian]
2. Belotserkovskyy ZB. *Serdechnaya deyatelnost y funktsyonalnaya podgotovlennost u sportsmenov (norma y atypychnye yzmenenyya v normalnykh y yzmenennykh uslovyyakh adaptatsyy k fyzycheskym nagruzkam)* [Cardiac activity and functional readiness in athletes (norm and atypical changes in normal and altered conditions of adaptation to physical activity)]. M: Sovetskyy sport; 2012. 548 p. [Russian]
3. Gavrylova EA. Stressornaya kardymyopatyya u sportsmenov [Stressor cardiomyopathy in athletes]. *European researcher*. 2012; 22(6-2): 961-3. [Russian]
4. Nie M, Deng Z-L, Liu J, Wang D-Z. Noncoding RNAs, emerging regulators of skeletal muscle development and diseases. *BioMed Research International.* 2015; 2015: 676575. PMID: 26258142. PMCID: PMC4516831. doi: 10.1155/2015/676575
5. Drozdovska SB, Polishchuk AO. Uchast nekoduyuchykh RNK (ncRNA) u formuvanni gipertrofiyi miokardu pry m'yazoviy diyalnosti [Involvement of noncoding RNAs (ncRNAs) in the formation of myocardial hypertrophy in muscle activity]. *Visnyk problem biologiyi i medytsyny*. 2017; 3(141): 38-43. [Ukrainian]
6. Li D, Chen G, Yang J, Fan X, Gong Y, Xu G, et al. Transcriptome analysis reveals distinct patterns ofl ong noncoding RNAs in heart and plasma of mice with heart failure. *PLoS One*. 2013 Oct 29; 8(10): e77938. PMID: 24205036. PMCID: PMC3812140. doi: 10.1371/journal.pone.0077938
7. Yang KC, Yamada KA, Patel AY, Topkara VK, George I, Cheema FH, et al. Deep RNA sequencing reveals dynamic regulation of myocardial noncoding RNAs in failing human heart and remodeling with mechanical circulatory support. *Circulation*. 2014; 129(9): 1009–21. PMID: 24429688. PMCID: PMC3967509. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.003863
8. Devereux RB, Roman MJ, Paranicas M, O'Grady MJ, Lee ET, Welty TK, et al. Impact of diabetes on cardiac structure and function: the strong heart study. *Circulation*. 2000; 101(19): 2271–6. PMID: 10811594. DOI: 10.1161/01.cir.101.19.2271
9. From AM, Scott CG, Chen HH. Changes in diastolic dysfunction in diabetes mellitus over time. *Am J Cardiol*. 2009; 103(10): 1463–6. PMID: 19427447. PMCID: PMC2700297. DOI: 10.1016/j.amjcard.2009.01.358
10. de Gonzalo-Calvo D, Kenneweg F, Bang C, Toro R, van der Meer RW, Rijzewijk LJ, et al. Circulating long-non coding RNAs as biomarkers of left ventricular diastolic function and remodelling in patients with well-controlled type 2 diabetes. *Sci Rep*. 2016; 6: 37354. PMID: 27874027. PMCID: PMC5118808. doi: 10.1038/srep37354
11. Ishii N, Ozaki K, Sato H, Mizuno H, Saito S, Takahashi A, et al. Identification of a novel non-coding RNA, MIAT, that confers risk of myocardial infarction. *J Hum Genet*. 2006; 51: 1087–99. PMID: 17066261. doi: 10.1007/s10038-006-0070-9
12. Zhang J, Gao C, Meng M, Tang H. Long Noncoding RNA MHRT Protects Cardiomyocytes against H_2O_2-Induced Apoptosis. *Biomol Ther (Seoul).* 2016 Jan; 24(1): 19–24. PMID: 26759697. PMCID: PMC4703348. DOI: 10.4062/biomolther.2015.066
13. Kumarswamy R, Thum T. Non-coding RNAs in cardiac remodeling and heart failure. *Circ Res*. 2013; 113: 676–89. PMID: 23989712. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.113.300226
14. Han P, Li W, Lin CH, Yang J, Shang C, Nuernberg ST, et al. A long noncoding RNA protects the heart from pathological hypertrophy. *Nature.* 2014; 514: 102–6. PMID: 25119045. PMCID: PMC4184960. DOI: 10.1038/nature13596

УДК 796.015:612.176.4+575.113.1

УРОВЕНЬ ЭКСПРЕССИИ ДЛИННЫХ НЕКОДИРУЮЩИХ РНК ПРИ ДЛИТЕЛЬНОЙ И ДОЛГОСРОЧНОЙ АДАПТАЦИИ В ОТВЕТ НА ФИЗИЧЕСКУЮ НАГРУЗКУ

Полищук А. О., Дроздовская С. Б., Гончаров С. В., Досенко В. Е.

Резюме. Несмотря на то, что физическая активность является одним из самых надежных средств профилактики ряда сердечно-сосудистых заболеваний, а высокий уровень физической активности строго ассоциированный со снижением частоты случаев этих заболеваний, чрезмерные физические нагрузки могут быть фактором, провоцирующим их развитие. Кроме того, в риск их развития вносят вклад генетические факторы, объясняющие гетерогенность влияния физических упражнений на организм.

И хотя качественные и количественные показатели проявления гипертрофии миокарда достаточно изучены и классифицированы, до сих пор не утихают дискуссии о механизмах формирования гипертрофии и возможность трансформации физиологической гипертрофии в патологическую под влиянием физических нагрузок. Новый класс РНК – длинные некодирующие РНК (lncRNA), связанные с широким рядом биологических процессов в ответ на физическую нагрузку, которые могут действовать на разных ступенях генной экспрессии. Некоторые авторы продемонстрировали в опытах важную роль lncRNA в нормальном развитии сердца и при возникновении сердечных заболеваний, в частности показано, что некоторые длинные некодирующие РНК экспрессируются миокардом и могут выступать факторами сердечной гипертрофии.

Цель работы – исследовать реакцию изменения уровней экспрессии lncRNA, как возможный механизм адаптации к интенсивным физическим нагрузкам.

Анализ научной литературы, молекулярно-генетические (выделение РНК, ПЦР в реальном времени), методы математической статистики.

Адаптация к физическим нагрузкам различной интенсивности приводит к различной экспрессии некодирующих РНК. После физической нагрузки большой мощности экспрессия большинства lncRNA-NRON, MHRT и MIAT достоверно увеличивается, тогда как уровень экспрессии LIPCAR уменьшается (p=0,001). После физической нагрузки нетренированных лиц экспрессия lncRNA NRON (p=0,04) достоверно снижается, тогда как, LIPCAR, MHRT, MIAT достоверно возрастает в несколько раз. При физической нагрузке спортсменов-любителей, были отмечены изменения уровней экспрессии lncRNAs, однако они были не достоверными.

Исследование уровня экспрессии их в ответ на физические нагрузки позволяют раскрыть новые аспекты механизма регуляции адаптационного ответа сердечно-сосудистой системы на физические нагрузки. Экспрессия генов некодирующих РНК может потенциальным информационным маркером течения адаптационных процессов к физическим нагрузкам.

Ключевые слова: длинные некодирующие РНК, гипертрофия миокарда, физические нагрузки.

UDC 796.015:612.176.4+575.113.1

Expression of Long Non-Coding RNAs in Long-term Adaptation to Intense Physical Training

Polishchuk A. O., Drozdovska S. B., Goncharov S. V., Dosenko V. E.

Abstract. Despite the fact that physical activity is one of the most reliable means of preventing a number of cardiovascular diseases, and high levels of physical activity are strictly associated with reducing the incidence of these diseases, excessive physical activity can be a factor that provokes their development. In addition, the risk of their development is contributed by genetic factors that explain the heterogeneity of the impact of exercise on the body. Although the qualitative and quantitative indicators of the manifestation of myocardial hypertrophy have been sufficiently studied and classified, the discussions about the mechanisms of formation of hypertrophy and the possibility of transformation of physiological hypertrophy into pathological under the influence of physical activity are still silent. A new class of RNAs is long non-coding RNAs (lncRNAs) associated with a wide variety of biological processes in response to physical activity that can act on different stages of gene expression. Some authors demonstrated in experiments the important role of lncRNA in the normal development of the heart and in the occurrence of heart disease, in particular, it was shown that some long non-coding RNAs were expressed by myocardium and might be factors of cardiac hypertrophy.

The purpose of the study was to investigate the response of changes in lncRNA expression levels as a possible mechanism of adaptation to intense physical activity.

Material and methods. The study involved 153 individuals, 111 of them were professional athletes (82 were rowers, 29 were athletes), 12 were non-professional and 30 were untrained individuals, who formed the control group. In our study we used the following methods: analysis of scientific literature, molecular-genetic (RNA isolation, real-time PCR), methods of mathematical statistics.

Results and discussion. In the situation with non-professional athletes (marathon runners), we did not get reliable results, although lncRNA expression levels vary. Immediately after moderate exercise, the expression of LIPCAR lncRNA decreased 1.02-fold (p=0.61) and increased 1.28-fold (p = 0.43) above rest on the 1st day. Expression of NRON lncRNA was similar to LIPCAR initially decreasing 1.04 times (p=0.56) and resuming within 24 hours – from the first point increasing 1.02 times (p=0.88). In both cases, the level of MHRT lncRNA increased 1.25 times (p=0.67) immediately after the marathon race, and 1.34 times (p=0.32) after 24 hours. MIAT expression changes slightly decreasing 1.28 times (p=0.35), slightly increasing after several days by 1.15 times (p=0.47). After moderate exercise, the expression of most lncRNAs (LIPCAR, NRON, and MIAT) decreased slightly, but recovered somewhat after 24 hours, which may indicate a super-compensation phenomenon, whereas MHRT levels increased in both cases.

Conclusion. Studies of their expression level in response to physical activity allowed us to reveal new aspects of the regulation mechanism of the adaptive response of the cardiovascular system to physical activity. Expression of non-coding RNA genes may be a potential information marker of the progress of adaptation processes to intense physical activity.

Keywords: long noncoding RNA, cardiac hypertrophy, physical exercise.

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 07.08.2019 р.
Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs05.01.360
УДК 616.441-018:616.151.1-092.9

Хоменко І. В., Бумейстер В. І.

МОРФОЛОГІЧНА СТРУКТУРА ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ ЗА УМОВ РЕАДАПТАЦІЇ ПІСЛЯ МОДЕЛЮВАННЯ КЛІТИННОГО ЗНЕВОДНЕННЯ

Сумський державний університет, Медичний інститут, Україна

innakhomenko22@gmail.com

У сучасному світі захворювання щитоподібної залози стає важливою медичною проблемою, яка турбує не тільки населення різних країн, а і науковців, що потребує більш глибокого вивчення даного питання. Патологія щитоподібної залози розповсюджена у жителів різних регіонів України, де спостерігається йодна недостатність у ґрунті та воді, відповідно і в продуктах харчування. На думку науковців, причиною виникнення проблем дисфункцій органу є саме дисбаланс мікроелементів, які приймають участь у багатьох обмінних процесах. В умовах дисбалансу водно-сольового обміну порушується структурно-функціональний стан організму людини, що у подальшому визначає тяжкість перебігу і спричиняє значні зміни в усіх системах та органах. Метою дослідження є вивчення морфологічного стану тканини щитоподібної залози статевозрілих щурів за умов тридцятиденної реадаптації після впливу клітинного зневоднення. Експериментальне дослідження було проведено на 24 білих безпородних лабораторних статевозрілих щурах-самцях репродуктивного віку. Структурні зміни щитоподібної залози вивчали за допомогою морфометричного, гістологічного, гістохімічного та статистичного методів дослідження.

Отримані дані реадаптації, після моделювання клітинного зневоднення, не дають позитивного результату. Ми спостерігаємо зміни у бік незначного покращення морфофункціональних процесів відносно результатів тяжкого ступеня клітинного зневоднення, але повного відновлення тканини не відбувається у порівнянні з групою інтактних тварин. Таким чином, місячна реадаптація пасивно, але поступово все ж таки покращує досліджувані показники у порівнянні зі значеннями тяжкого ступеня зневоднення. Але незважаючи на позитивну динаміку змін, отримані результати відрізняються від контрольних значень.

Ключові слова: щитоподібна залоза, морфометрія, дегідратація, реадаптація.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дане дослідження проведене в рамках НДР «Закономірності вікових і конституціональних морфологічних перетворень внутрішніх органів і кісткової системи за умов впливу ендо-, екзогенних чинників і шляхи їх корекції», № державної реєстрації 0113U001347.

Вступ. У сучасному світі захворювання щитоподібної залози стає важливою медичною проблемою, яка турбує не тільки населення різних країн, а і науковців, що потребує більш глибокого вивчення даного питання. Патологія щитоподібної залози розповсюджена у жителів різних регіонів України, де спостерігається йодна недостатність в ґрунті та воді, відповідно і в продуктах харчування. Хоча в літературі є дані, які свідчать про те, що в багатьох країнах світу, протягом двох останніх десятиліть, реєструється ріст тиреоїдної патології незалежно від наявності йодного дефіциту [1, 2]. Навіть використання йодних препаратів не сприяє повній ліквідації захворювань, тому в теперішній час недостатність йоду в природних біогеохімічних ланцюгах не слід сприймати у якості єдиного причинного фактору виникнення захворювань щитоподібної залози (В. В. Утенини, 1999, М. В. Вельданова, 2000, 2002). На думку науковців, причиною виникнення проблем дисфункцій органу є саме дисбаланс мікроелементів, які приймають участь в багатьох обмінних процесах. За умов порушення водно-сольового обміну порушується структурно-функціональний стан організму людини, що у подальшому визначає тяжкість перебігу і спричиняє значні зміни в усіх системах та органах.

Таким чином, унаслідок несприятливих екологічних умов, стресів та інших чинників, значно збільшилась частота тиреоїдної патології, в тому числі аутоімунного тиреоїдиту, вузлових новоутворень, раку, спостерігається гіпофункція щитоподібної залози навіть в дитячому віці, що призводить до розумової відсталості та неврологічних розладів. Достатньо великий інтерес до даної проблеми обумовлено тим, що стан здоров'я та інтелектуальний рівень населення знижується і все це не може не турбувати суспільство і не викликати світову зацікавленість медиків та науковців у цілому [3, 4, 5].

Мета дослідження – вивчення морфологічного стану тканини щитоподібної залози статевозрілих щурів за умов тридцятиденної реадаптації після впливу клітинного зневоднення тяжкого ступеня.

Матеріал та методи дослідження. За умов дегідратаційних порушень експериментальне дослідження було проведено на 24 білих безпородних лабораторних статевозрілих щурах-самцях репродуктивного віку масою від 175 до 250 г.

До початку експерименту всі тварини знаходились на звичайному харчовому раціоні та утриманні, яке здійснювали відповідно до наказу № 249 від 01.03.2012 р. «Про захист тварин від жорсткого поводження», розпорядження Кабінету Міністрів України від 28 липня 2010 року № 1585 «Про затвердження переліку нормативно-правових актів з питань захисту тварин від жорсткого поводження». Під час експерименту лабораторних тварин утримували в умовах віварію Медичного інституту Сумського державного університету відповідно до правил «Європейської конвенції захисту хребетних тварин, яких використовують в експериментальних та інших наукових цілях» [6] (Страсбург, 1986 р.), принципів Гельсінської декларації, прийнятої Генеральною асамблеєю Всесвітньої медичної асоціацією (1964-2000рр.), «Загальних етичних правил експериментів над тваринами», затверджених І Національним конгресом з біоетики (Київ, 2001) та закону України «Про захист тварин від жорстокого поводження» № 1759-VI від 15.12.2009 р. Використовуючи класифікацію порушень водного гомеостазу, яку застосовували науковці на кафедрі реаніматології І МОЛМІ ім. І. Сеченова (1979) і д.мед.н., професор МІ СумДУ Сікора В. З., був обраний для свого експерименту один з типів дегідратації, а саме клітинний, що супроводжується надлишком натрію у позаклітинній рідині внаслідок недостатнього його виведення.

Тварини були розподілені на три групи. У першій групі експериментальним тваринам моделювали клітинне зневоднення. У своєму раціоні щури отримували сухий гранульований комбікорм, як питво - гіпертонічний розчин NaCl 1,5% по 3 мл 3 рази на добу протягом 30 діб. Таким чином досягався тяжкий ступінь клітинного зневоднення, де дефіцит клітинної води сягає вище 10%. Для другої групи тварин були створені умови відновлення після моделювання тяжкого ступеня дегідратації. Щурів переводили на звичайне годування та необмежене пиття, після чого виводили з експерименту на 30 добу реадаптаційного відновлення. Третя група - інтактні тварини, які перебували на загальному раціоні віварію та впродовж всього терміну експерименту отримували звичайну питну воду у необмеженої кількості.

По завершенню відповідного періоду дослідження групи піддослідних тварин виводилися з експерименту шляхом декапітації під ефірним наркозом. Щурів зважували потім ідентифікували та видаляли щитоподібну залозу разом з трахеогортанним комплексом, препарували [7] та визначали масу залози зважуючи на аналітичних вагах ВЛР – 200 – М з точністю до 1мг.

Морфофункціональний стан щитоподібної залози вивчався за допомогою морфометричного, гістологічного, гістохімічного та статистичного методів дослідження.

Загальний морфологічний та морфометричний аналіз ЩЗ проводили за допомогою світлооптичного мікроскопа «Zeiss Primo Star», з об'єктивами х10, х20, х40 та бінокулярами 7. Для морфометричного дослідження мікропрепаратів використовували програму «SCPR-2017-Zen 2 lite» з фото документуванням отриманих результатів цифровою відеокамерою «Axiocam ERC 5S Zeiss». Визначали наступні середні значення морфометричних показників ЩЗ: площа фолікулів, колоїду та фолікулярного епітелію, зовнішні та внутрішні більші та менші діаметри фолікулів, висота тироцитів та їх кількість у фолікулі, площа ядра епітелію, більший та менший діаметри ядер тироцитів, а також індекс накопичення колоїду (ІНК) та фолікулярно-колоїдний індекс (ФКІ) за формулами:

1. Фолікулярно-колоїдний індекс **(ФКІ)=Se/Sc**,

де Se – площа тиреоїдного епітелія; Sc – площа колоїда.

2. Індекс накопичення колоїду **(ІНК) = d / 2h**,

де d – середній внутрішній діаметр фолікулів; h – середня висота тироцитів.

Для гістологічного дослідження під час забору біоматеріала була відокремлена права частка ЩЗ. Існує велика кількість способів виготовлення гістологічних препаратів, але проводку та виготовлення парафінових блоків ми здійснювали за допомогою загальноприйнятої методики. Гістологічні зрізи товщиною 4-5 мкм забарвлювали гематоксилін-еозином, за Ван-Гізоном, також використовували ШИК-реакцію.

Одержані гістологічні препарати фотографували та досліджували на цифровому морфометричному комплексі, який складається з бінокулярного мікроскопу та цифрової системи, за допомогою якої виводилось зображення на екран «SEO Scan ICX 285 AK-F IEE-1394». Завдяки сучасним технологіям були отримані високоякісні цифрові фотокартки зроблені в декількох режимах збільшення, що дало змогу вивчити мікроструктуру щитоподібної залози.

Метою гістохімічного методу є вивчення мікроскопічної локалізації хімічних речовин у клітинах і

тканинах щитоподібної залози під час проведення експерименту та специфічність ШИК-реакції. В якості барвника використовували реактив Шиффа, виготовлений на основі фуксина та гематоксилін Карацці, для подальшого виявлення глікогену. Препарати аналізували за допомогою світлооптичного мікроскопа «Zeiss Primo Star», з об'єктивами х10, х20, х40 та бінокулярами 7.

Одержані цифрові дані оброблені статистично на персональному комп'ютері з використанням пакету прикладних статистичних комп'ютерних програм для Windows та Exsel. Визначення достовірності відмінностей між двома середніми даними інтактних та експериментальних груп щурів проводили з використанням параметричного критеря Стьюдента (t). На основі значення t і кількості ступенів вільності (l = n1 + n2 – 2), користуючись відповідною таблицею розподілу, обчислювали значущість відмінностей двох вибірок (p). Достовірною вважали різницю, якщо ймовірність випадкової різниці не перевищувала 5% ($p \leq 0,05$). Для визначення впливу контролюючих факторів виду та ступеню дегідратації, їх взаємодію на результуючі ознаки, використовували двофакторний дисперсійний аналіз.

Результати дослідження та їх обговорення. Морфометричне дослідження ЩЗ щурів показало, що тридцятиденна реадаптація супроводжується певними змінами показників органу відносно параметрів отриманих після тяжкого ступеню клітинної дегідратації, але у порівнянні з інтактною групою тварин вони значно відрізняються, що свідчить про складність відновних процесів. Порівнюючи дані тканини при реадаптації з показниками групи тварин, які набули тяжкий ступінь зневоднення, спостерігаються достовірно статистичні зміни майже у всіх результатах, що значно віддаляє результат від контролю. Так, відбувається статистично достовірна зміна площі фолікулів тканини ЩЗ та площі їх колоїду у бік зменшення у порівнянні з групою тварин після досягнення тяжкого ступеня зневоднення на 9,38% (p=0,00435) та 17,01% (p=0,000203). Зовнішній великий та зовнішній малий діаметри зменшились на 4,46% (p=0,07813) та на 5,14% (p=003092), саме така нерівномірна зміна свідчить про геометричну перебудову структурної одиниці органу та підкреслює функціональну можливість тканини. Зміна внутрішніх діаметрів залежить від таких показників як, площа фолікулярного епітелію та висота тироцитів. Великий внутрішній діаметр зменшився на 7,82% (p=0,02003), а малий внутрішній на 9,97% став менше за показники тварин тяжкого ступеня клітинного зневоднення. Такі зміни впливають на статистично недостовірне збільшення площі фолікулярного епітелію і це лише на 0,52% (p=0,91133) менше. Статистично достовірно збільшилась на 7,47% (p=0,05234) висота тироцитів, що підкреслює функціональні зміни, але це менше за інтактну групу тварин на 9,38%. Кількість ендокриноцитів залишається майже незмінною. Що стосується ядер тироцитів, то ми спостерігаємо не досить яскраві зміни, які відрізняються від результатів групи тварин тяжкого ступеня зневоднення і не так стрімко наближаються до показників інтактної групи тварин. Площа ядра тироцитів збільшилась лише на 1,15% (p=0,78094) у порівнянні з експериментальною групою тварин зневоднення. Так, великий діаметр збільшився на 2,63% (p=0,18845), а малий навпаки, зменшився на 1,57% (p=0,39438). Показники ІНК (індекс накопичення колоїду) та ФКІ (фолікулярно-колоїдний індекс), що оцінюють функціональну активність, демонструють тенденцію до підвищення процесів життєдіяльності ендокриноцитів. Спостерігається достовірне зниження показника ІНК на 11,18% (p=0,00067) та збільшення на 9,04% (p=0,000027) ФКІ, але до показників контрольної групи тварин відсоток змін залишається досить великим. Згідно показників індексів ІНК та ФКІ відмічено, що в тканині розпочинаються процеси відновлення, але процес гіпофункції залишається на досить високому рівні (**табл. 1**).

Таким чином було з'ясовано, що при реадаптації тварин, після змодельованого тяжкого ступеня клітинної дегідратації, відбуваються позитивні статистично достовірні зміни усіх показників, але це все одно вказує на повільний процес морфологічного відновлення, тому що, при порівнянні отриманих результатів реадаптації з показниками інтактної групи тварин, спостерігається досить значна різниця між показниками (**рис. 1**).

Розмір фолікулів зменшився, особливо у центральній частині тканини, але вони залишаються заповненими щільним, зернистим колоїдом, що підкреслюється дослідженням гістохімічних препаратів за ШИК-реакцією (**рис. 2**). Стінки фолікулів мають порушення цілісності, тобто відмічається їх розрив та руйнація. Велика кількість десквамації епітеліальних клітин, ядра тироцитів мають щільно укомплектований хроматин, форма більш витягнута відносно базальної мембрани порівняно з інтактною групою тварин, переважно плоскої форми, що підтверджується морфометричними даними. Незважаючи на це, у поодиноких місцях спостерігається інтрафолікуляна та екстрафолікулярна проліферація. Визначаємо фолікули, порожнина яких повністю заповнена десквамованим епітелієм, також значна кількість зруйнованих та деформованих фолікулів (**рис. 3**).

Місцями посилюється васкуляризація, але основна частина тканини має порушення проникності

Таблиця 1 – Порівняння результатів реадаптації з даними контролю та тяжким ступенем клітинного зневоднення

Показник	Контроль до клітинного зневоднення	Клітинне зневоднення, тяжкий ступінь	Контроль до реадаптації	Реадаптація 30 діб
Площа фолікулів, мкм^2	1924,68±45,41	2837,22±49,54	2011,79±46,82	2571,18±50,01
Зовнішній великий діаметр фолікулів, мкм	48,53±0,92	59,82±0,95	49,81±0,95	57,15±0,95
Зовнішній малий діаметр фолікулів, мкм	39,46±0,62	47,43±0,66	40,59±0,66	44,99±0,69
Площа колоїду, мкм^2	927,49±28,22	1602,28±30,49	895,67±31,54	1329,81±33,67
Внутрішній великий діаметр фолікулів, мкм	33,15±0,88	46,7±0,91	34,29±0,91	43,05±0,92
Внутрішній малий діаметр фолікулів, мкм	24,08±0,44	34,31±0,46	25,07±0,47	30,89±0,49
Площа фолікулярного епітелію, мкм^2	997,19±37,55	1234,94±38,25	1116,16±40,13	1241,37±41,09
Висота тироцитів, мкм	7,69±0,18	6,56±0,16	7,76±0,14	7,05±0,15
Кількість тироцитів у фолікулі	18,7±0,92	17,5±0,94	18,5±0,97	17,8±0,97
Площа ядер тироцитів, мкм^2	14,78±0,37	13,01±0,36	14,81±0,39	13,16±0,38
Великий діаметр ядра, мкм	4,13±0,03	3,42±0,02	4,15±0,04	3,51±0,06
Малий діаметр ядра, мкм	3,58±0,05	3,81±0,03	3,57±0,06	3,75±0,06
ІНК (індекс накопичення колоїду)	3,16±0,043	4,56±0,086	3,21±0,049	4,05±0,052
ФКІ (фолікулярно-колоїдний індекс)	2,08±0,015	1,77±0,014	2,25±0,015	1,93±0,015

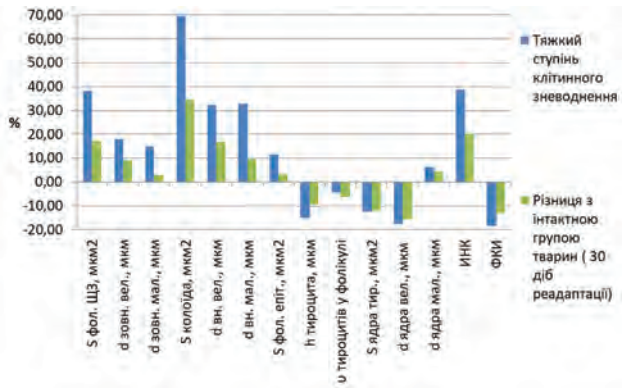


Рис. 1. Відсоткове співвідношення морфометричних показників тяжкого ступеня клітинного зневоднення та періоду реадаптації протягом 30 діб у порівнянні з інтактною групою тварин

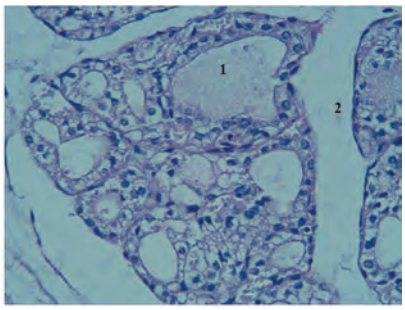


Рис. 2. Щитоподібна залоза статевозрілого щура за умов реадаптації на 30 добу після моделювання тяжкого ступеня клітинного зневоднення Забарвлення: ШИК-реакція: 1 – ШИК-позитивний колоїд; 2 – набряк строми

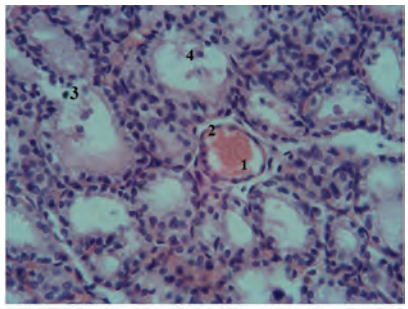


Рис. 3. Щитоподібна залоза статевозрілого щура за умов реадаптації на 30 добу після моделювання тяжкого ступеня клітинного зневоднення. Забарвлення гематоксилін-еозин: 1 – судина зі сладжами еритроцитів; 2 – ендотеліоцити; 3 – зруйновані стінки фолікулів; 4 – десквамація епітелію

судин, ми спостерігаємо їх стаз та сладжі еритроцитів. Стромальні прошарки зменшуються, але все одно їх кількість залишається збільшеною відносно інтактної серії тварин, що підкреслюється також при вивченні препаратів забарвлених за Ван-Гізоном (**рис. 4**).

Таким чином, процес реадаптації після умов тяжкого ступеня клітинного зневоднення на п'ятнадцяту добу не демонструє активного покращення. Спостерігаємо незначні зміни у порівнянні з піддослідною групою тварин. Архітектоніка паренхіми не відновлюється, колоїд у фолікулах залишається щільним та загуслим, тироцити плоскої форми, відповідно і форма ядра. Велика кількість зруйнованих ділянок у тканині, досить значні сполучнотканні прошарки з клітинним вмістом. Залишаються

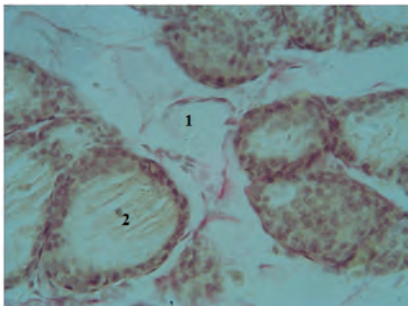


Рис. 4. Щитоподібна залоза статевозрілого щура за умов реадаптації на 30 добу після моделювання тяжкого ступеня клітинного зневоднення. Забарвлення за Ван-Гізоном: 1 – сполучна тканина, розростання ПВСТ; 2 – фолікул у стані гіпофункції тканини

дисциркуляторні розлади судин мікроциркуляторного русла, кровоноповнені судини зі сладжами еритроцитів, відповідно склероз судин унаслідок загущення крові [2]. На тридцяту добу реадаптації повного відновлення не відбувається, хоча певні зміни у позитивний напрямок спостерігаються, це підтверджується також морфометричними показниками ІНК та ФКІ. Місцями посилюється васкуляризація, зменшується кількість стромальних прошарків, у поодиноких ділянках спостерігаємо інтра- та екстрафолікулярний фолікулогенез. Але кількість зруйнованих та деформованих фолікулів залишається майже незмінною. Таким чином, тривалість зневоднення впливає на стан органу та призводить до значних змін у тканині, що не дає змоги за період 30-ти денної реадаптації відновити свої структурні та функціональні властивості [6].

Висновки. Одержані дані під час реадаптації не дають позитивного результату у порівнянні з показниками тварин яким моделювали клітинне зневоднення. Спостерігались зміни у бік незначного покращення морфофункціональних процесів відносно результатів тяжкого ступеня клітинного зневоднення, але повного відновлення тканини не відбувається у порівнянні з групою інтактних тварин, про що свідчать показники гістоморфологічного дослідження, а саме: збільшення площі фолікулів, накопичення колоїду, зниження висоти тироцитів, процеси десквамації тощо.

Перспективою у подальших дослідженнях є пошуки коректора морфологічних змін щитоподібної залози за умов порушень водно-сольового обміну.

References

1. Joshi SD, Joshi SS, Daimi SR, Athavale SA. The thyroid gland and its variations: a cadaveric study. *Folia Morpologica*. 2010; 69: 47-50.
2. Alsaleh RFS, Almutairi AFM, Yousef ASH. Thyroid Hemiagenesis: Case Report and Review of Literature. *Kuwait Medical J*. 2011; 43(2): 146-9.
3. Crofton KM. Thyroid disrupting chemicals: mechanisms and mixtures. *Int J Androl.* 2008; 31(2): 209-23. PMID: 18217984. doi: 10.1111/j.1365-2605.2007.00857.x
4. *European convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purpose*. Council of Europe 18.03.1986. Strasbourg. 1986; 123: 52 p.
5. Pantola C, Kala S, Khan L, Pantola S, Singh M, Verma S. Cytological diagnosis of pediatric thyroid nodule in perspective of the Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology. *J Cytol*. 2016 Oct-Dec; 33(4): 220-3. PMID: 28028338. PMCID: PMC5156986. doi: 10.4103/0970-9371.190451
6. Hrintsova NB, Romanyuk AM, Bumeyster VI, Karpenko LI, Ustyanskyi OO. Morfolohichni ta morfometrichni perebudovy strukturnykh komponentiv adenohipofiza shchuriv za umov eksperimentalnoyi pozaklitynnoyi dehidratatsiyi serednyoho stupenya. *Morfolohiya*. 2018; 12(3): 61–5. [Ukrainian]
7. The 2017 Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology. Cibas ES, Ali SZ. *J Am Soc Cytopathol*. 2017 Nov-Dec; 6(6): 217-22. PMID: 31043290. doi: 10.1016/j.jasc.2017.09.002

УДК 616.441-018: 616.151.1-092.9

МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ СТРУКТУРА ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В УСЛОВИЯХ РЕАДАПТАЦИИ ПОСЛЕ МОДЕЛИРОВАНИЯ КЛЕТОЧНОГО ОБЕЗВОЖИВАНИЯ

Хоменко И. В., Бумейстер В. И.

Резюме. В современном мире заболевание щитовидной железы становится важной медицинской проблемой, которая интересует не только население различных стран, но и ученых, что требует более глубокого изучения. Патология щитовидной железы распространена у жителей разных регионов Украины, где наблюдается йодная недостаточность в почве и воде, соответственно и в продуктах питания. По мнению ученых, причиной возникновения проблем дисфункций органа является именно дисбаланс микроэлементов, которые принимают участие во многих обменных процессах. В результате дегидратации нарушается общее структурно-функциональное состояние организма, что в дальнейшем вызывает значительные изменения во всех системах и органах.

Целью исследования является изучение морфологического состояния ткани щитовидной железы половозрелых крыс в условиях тридцатидневной реадаптации после воздействия клеточного обезвоживания. Экспериментальное исследование проведено на 24 белых беспородных лабораторных половозрелых крысах-самцах репродуктивного периода. Морфофункциональное состояние щитовидной железы изучалось с помощью морфометрического, гистологического, гистохимического и статистического методов исследования.

Полученные данные реадаптации, после моделирования клеточного обезвоживания, не дают положительного результата. Мы наблюдаем изменения в сторону незначительного улучшения морфофункциональных процессов относительно результатов тяжелой степени клеточного обезвоживания, но полного восстановления ткани не происходит в сравнении с группой интактных животных. Таким образом, месячная реадаптация пассивно, но постепенно все же улучшает исследуемые показатели по сравнению со значениями тяжелой степени обезвоживания. Но, несмотря на положительную динамику изменений, полученные результаты отличаются от контрольных значений.

Ключевые слова: щитовидная железа, морфометрия, дегидратация, реадаптация.

UDC 616.441-018: 616.151.1-092.9

Morphological Structure of the Thyroid Gland in Conditions of Re-adaptation after Cellular Dehydration Modeling

Khomenko I. V., Boomeister V. I.

Abstract. In the modern world thyroid disease is becoming an important health issue that interests not only the population of various countries, but also scientists, and it requires more study. Thyroid disease is common among residents of different regions of Ukraine, where there is iodine deficiency in soil and water, respectively, and in foodstuffs. According to scientists, the cause of the problems of dysfunctions of the body is the imbalance of trace elements that participate in many metabolic processes. As a result of dehydration, general structural-functional state of the organism is violated, which further causes a considerable change in all systems and organs.

Therefore, as a result of unfavorable ecological conditions, stresses and other factors frequency of tireoid pathology as well as autoimmune tireoid, nodal groeths, cancer has increased immensely. There is even a hypofunction of thyroid at an early age which leads to dementia and neurological disorders. A great interest to this problem is caused by the fact that the state of health and intelligent level of the population decrease and all these factors cannot but disturb the society and provoke world interest of doctors and scientists on the whole.

The purpose of the study was to research the morphological state of the thyroid tissue of mature male rats in the conditions of the thirty-day re-adaptation after exposure to cellular dehydration.

Material and methods. Experimental study was conducted on 24 white outbred laboratory sexually mature male rats of the reproductive period. The morph-functional state of the thyroid gland was studied using morphometric, histological, histochemical and statistical research methods.

Results and discussion. The obtained data of re-adaptation after simulation of cellular dehydration, did not give a positive result. We observed changes in a slight improvement of morphological and functional processes on the results of the severe cellular dehydration, but full recovery of tissue did not occur in comparison with the group of intact animals. We saw a significant decrease in the incidence of 11.18% (p=0.00067) and an increase of 9.04% (p=0.000027) follicular colloidal index, but to the indicators of the control group of animals the percentage of changes remained quite large. According to the indices of colloid accumulation index and follicular colloidal index, we noted that in the tissue, the processes of recovery had already begun, but the process of hypofunction remained at a fairly high level.

Conclusion. Thus, the monthly reinsertion passively, but gradually improved the studied parameters in comparison with the severe dehydration. Despite the positive dynamics of changes, the results differed from the control data.

Keywords: thyroid gland, morphometry, dehydration, recovery.

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 27.07.2019 р.
Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування