

## Зміст

## Contents

| МЕДИЧНІ НАУКИ                                                                                                                                                                                                     |    |                                                                                                                                                                                                                                 |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Огляди літератури                                                                                                                                                                                                 |    |                                                                                                                                                                                                                                 |
| <b>Єлисеєва І. В., Бабич Є. М., Ждамарова Л. А., Білозерський В. І., Колпак С. А.</b><br>Навчений уроджений імунітет як основа нових стратегій у розробці вакцин                                                  | 9  | <b>Yelyseyeva I. V., Babych Ye. M., Zhdamarova L. A., Belozersky V. I., Kolpak S. A.</b><br>Trained Innate Immunity as the Basis for New Strategies in Vaccine Development                                                      |
| <b>Зайченко Г. В., Горчакова Н. О., Шумейко О. В., Клименко О. В., Ходаківська О. В.</b><br>Спектр фармакологічної активності моноклональних антитіл                                                              | 17 | <b>Zaychenko A. V., Gorchakova N. A., Shumeiko O. V., Klymenko O. V., Khodakivska O. V.</b><br>Spectrum of Pharmacological Activity of Monoclonal Antibodies                                                                    |
| <b>Пішак В. П., Ризничук М. О., Заморський І. І., Хмара Т. В.</b><br>Становлення інтеграції нефронів в онтогенезі: участь мікроРНК (огляд літератури)                                                             | 33 | <b>Pishak V. P., Ryznychuk M. A., Zamorskii I. I., Khmara T. V.</b><br>Formation of Nephrons Integration in Ontogenesis: Participation of MicroRNA (Literature Review)                                                          |
| Експериментальна медицина і морфологія                                                                                                                                                                            |    |                                                                                                                                                                                                                                 |
| <b>Бамбуляк А. В.</b><br>Структурно-функціональний стан кісткової тканини при застосуванні тканинних еквівалентів кісткової тканини на основі ММСК-ЖТ                                                             | 39 | <b>Bambuliak A.</b><br>Structural-Functional State of Bone Tissue in the Application of Tissue Equivalents of Bone Tissue on the Basis of Multipotent Mesenchymal Cells of Adipose Tissue                                       |
| <b>Гарапко Т. В., Матешук-Вацеба Л. Р.</b><br>Зміни структурної організації компонентів та судинного русла селезінки при експериментальному ожирінні                                                              | 45 | <b>Harapko T. V., Mateshuk-Vatseba L. R.</b><br>Changes in the Structural Organization of Components and Vessels of the Spleen in Experimental Obesity                                                                          |
| <b>Козлов С. В., Снісар О. С.</b><br>Структурні особливості розвитку та будови передсердно-шлуночкових клапанів людини протягом онтогенезу                                                                        | 51 | <b>Kozlov S. V., Snisar E. S.</b><br>Structural Features of the Development and Structure of the Human Atrioventricular Valves during Ontogenesis                                                                               |
| <b>Ленік Р. Г., Савицький І. В., Ціповяз С. В., Защук Р. Г., М'ястківська І. В.</b><br>Дослідження динаміки лейкоцитарного та еритроцитарного індексів інтоксикації в патогенезі експериментального перитоніту    | 57 | <b>Lenik R. G., Savytskyi I. V., Tsipovaz S. V., Zashuk R. G., Miastkivska I. V.</b><br>Study of Leukocyte and Erythrocyte Intoxication Indices Dynamic in the Experimental Peritonitis Pathogenesis                            |
| <b>Макаров В. Б., Морозенко Д. В., Глєбова К. В.</b><br>Клініко-біохімічна оцінка токсичності сталевих імплантатів із алмазоподібним вуглецевим покриттям після введення до стегнової кістки щурів в експерименті | 62 | <b>Makarov V. B., Morozenko D. V., Gliebova K. V.</b><br>Clinical and Biochemical Evaluation of the Toxicity of Steel Implants with Diamond-Like Carbon Coating after Introduction into the Femur of the Rats in the Experiment |
| <b>Понирко А. О., Рябенко Т. В.</b><br>Порівняльна характеристика стану кісткової тканини у щурів різних вікових груп за умов індукованої гіперглікемії                                                           | 67 | <b>Ponyrko A. O., Riabenko T. V.</b><br>Comparative Characteristics of the State of Bone Tissue in Rats of Different Age Groups in Conditions of Induced Hyperglycemia                                                          |
| <b>Рябоконт Є. М., Шатов П. О., Горголь Н. І., Каміна Т. В., Стоян О. Ю.</b><br>Динаміка ранового процесу після імплантації золотих кліпс до язика та щоки в експерименті на тваринах                             | 72 | <b>Ryabokon E., Shatov P., Gorgol N., Kamina T., Stoyan E.</b><br>Dynamics of Wound Process after Implantation of Gold Clip to Tongue and Cheek in Animal Experiment                                                            |

|                                                                                                                                                                                                                                                                             |     |                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Савицький І. В., Орел К. С.,<br/>М'ястківська І. В., Савицький В. І.</b><br>Динаміка IL-1 $\beta$ та активності індукцибельної<br>НО-синтази в крові щурів за експеримен-<br>тального остеоартрозу та його корекції                                                      | 78  | <b>Savytskyi I. V., Orel K. S.,<br/>Miastkivska I. V., Savytskyi V. I.</b><br>Dynamics of Interleukin-1 $\beta$ and Inducible<br>NO-Synthase Activities in Blood of Rats in<br>Experimental Osteoarthritis                                                               |
| <b>Старіков В. В., Куцевляк В. І.</b><br>Динаміка лабораторних маркерів крові щурів<br>після імплантації магнітів із захисним ZrN<br>покриттям                                                                                                                              | 85  | <b>Starikov V. V., Kutsevliak V. I.</b><br>Dynamics of Laboratory Blood Markers of Rats<br>after Implantation of Magnets with Protective<br>ZrN Coating                                                                                                                  |
| <b>Хмара Т. В., Заморський І. І.,<br/>Візнюк В. В., Кавун М. П.,<br/>Пришляк А. М., Ванзяк О. А.</b><br>Особливості морфогенезу передміхурової<br>залози у плодів людини 8–10 місяців                                                                                       | 90  | <b>Khmara T. V., Zamorskii I. I.,<br/>Vizniuk V. V., Kavun M. P.,<br/>Pryshliak A. M., Vanzyak O. A.</b><br>Features of Prostate Gland Morphogenesis<br>in 8–10-Month-Old Human Fetuses                                                                                  |
| <b>Яковцова І. І., Титов Е. В.,<br/>Ивахно І. В.</b><br>Иммуногистохимическая характеристика и<br>стадирование эпителиально-мезенхимальной<br>трансформации мышечно-неинвазивного рака<br>мочевого пузыря как критерии прогноза<br>рецидивирования и прогрессии заболевания | 96  | <b>Yakovtsova I. I., Tytov Ye. V.,<br/>Ivakhno I. V.</b><br>Immunohistochemical Features and Staging<br>of Epithelial-Mesenchymal Transformation<br>in Non-Muscle Invasive Bladder Cancer<br>as the Criteria for Predicting Recurrence and<br>Progression of the Disease |
| <b>Клінічна медицина</b>                                                                                                                                                                                                                                                    |     |                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| <b>Аксёнов Є. В.</b><br>Ендотеліальна дисфункція та шляхи її<br>профілактики при проведенні<br>рентгенендоваскулярних процедур по<br>реканалізації коронарних артерій                                                                                                       | 102 | <b>Aksenov E. V.</b><br>Endothelial Dysfunction and Ways of its<br>Prevention during Percutaneous Coronary<br>Interventions by Recanalization of Coronary<br>Arteries                                                                                                    |
| <b>Аль-Травнех Е. В., Тихонова Т. М.,<br/>Лысенко Н. В.</b><br>Глипикан-4 – біомаркер кардіоваскулярного<br>ремоделирования у пациентов с эссенциальной<br>артериальной гипертензией                                                                                        | 109 | <b>Al-Trawneh O. V., Tykhonova T. M.,<br/>Lysenko N. V.</b><br>Glypikan-4 – Biomarker of Cardiovascular<br>Remodeling in Patients with Essential Arterial<br>Hypertension                                                                                                |
| <b>Гасанов Ю. Ч., Рудик Ю. С.,<br/>Меденцева О. О.</b><br>Персоніфікована прогностична оцінка<br>ефективності метопрололу сукцинату в<br>комплексному лікуванні пацієнтів з серцевою<br>недостатністю та ожирінням                                                          | 115 | <b>Hasanov Yu. Ch., Rudik Yu. S.,<br/>Medentseva O. O.</b><br>Personalized Prognostic Evaluation of the<br>Effectiveness of Metoprolol Succinate in the<br>Complex Treatment of Patients with Heart<br>Failure and Obesity                                               |
| <b>Доценко С. Я., Афанасьев А. В.,<br/>Данюк І. О., Тягла В. М.,<br/>Бородавко Л. І.</b><br>Професійна захворюваність на підприємствах<br>гірничо-металургійної галузі Запоріжжя з 2009<br>по 2018 роки                                                                     | 122 | <b>Dotsenko S., Afanasyev A.,<br/>Daniuk I., Tyagla V.,<br/>Borodavko L.</b><br>Professional Diseases in Mining and<br>Metallurgical Enterprises of Zaporizhzhya from<br>2009 to 2018                                                                                    |
| <b>Звягіна Н. Ю., Лазуренко В. В.</b><br>Результати клініко-інструментального<br>обстеження та лікування жінок з<br>дискоординацією родової діяльності                                                                                                                      | 129 | <b>Zviahina N. Yu., Lazurenko V. V.</b><br>Results of Clinical and Instrumental<br>Examination and Treatment of Women with<br>Discoordinated Labor                                                                                                                       |
| <b>Зубченко С., Шарикадзе О.,<br/>Охотнікова О., Єрьоменко Г.,<br/>Білоус В., Бездітко Т.</b><br>Регіональні особливості сенсibiliзації та<br>ефективність сублінгвальної імунотерапії при<br>алергії до бур'янів в Україні                                                 | 135 | <b>Zubchenko S., Sharikadze O.,<br/>Okhotnikova O., Yeryomenko G.,<br/>Bilous V., Bezditko T.</b><br>Regional Features of Sensitization and the<br>Effectiveness of Sublingual Immunotherapy to<br>Weeds in Ukraine                                                      |

|                                                                                                                                                                                                                              |     |                                                                                                                                                                                                                                                  |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Лазіді К. Л., Рудик Ю. С.</b><br>Фактори, асоційовані з розвитком кардіоренального синдрому 2 типу при хронічній серцевій недостатності та збереженій скоротливій функції лівого шлуночка                                 | 142 | <b>Lazidi E. L., Rudyk Iu. S.</b><br>Factors Associated with the Development of Cardiorenal Syndrome Type 2 in Chronic Heart Failure and Preserved Contractile Function of the Left Ventricle                                                    |
| <b>Лызохуб М. В.</b><br>Hemodynamics in Different Types of Anesthesia Depending on the Initial Blood Circulation Regime during Spine Surgery in Prone Position                                                               | 149 | <b>Лизогуб М. В.</b><br>Гемодинаміка при різних видах анестезії в залежності від вихідного режиму кровообігу при вертебрологічних операціях в положенні на животі                                                                                |
| <b>Науменко В. А., Бойко Е. В., Баранова Н. В., Лантухова Н. Д.</b><br>Зависимость выраженности посленаркозной когнитивной дисфункции от степени личностной дезадаптации больных в амбулаторной анестезиологической практике | 154 | <b>Naumenko V. O., Boyko O. V., Baranova N. V., Lantukhova N. D.</b><br>The Dependence between Severity of Post-Narcotic Cognitive Dysfunction and the Degree of Personal Dysadaptation of Patients in Outpatient Anesthetic Practice            |
| <b>Науменко А. Н., Криничко Л. Р., Резмак К. Ф., Мохаммед</b><br>Воздухообмен в верхнечелюстной пазухе в послеоперационном периоде у пациентов с кистой верхнечелюстной пазухи после гайморотомии через нижний носовой ход   | 160 | <b>Naumenko A., Krynychko L., Rezmaq K. F., Mohammed</b><br>Air Exchange in the Maxillary Sinus in the Postoperative Period in Patients with a Maxillary Sinus Cyst after Sinusotomy through the Lower Nasal Airway                              |
| <b>Одинець Ю. В., Кондратюк Т. О.</b><br>Діагностично-прогностична шкала оцінки ступеня тяжкості дітей, хворих на гостру лейкемію                                                                                            | 165 | <b>Odinets Y. V., Kondratiuk T. O.</b><br>Diagnostic Prediction Scale of Patient Acuity in Children with Acute Leukemia                                                                                                                          |
| <b>Петренко В. Н., Приходько Т. М., Гекова М. В., Шевченко В. В.</b><br>Структурные изменения головного мозга у детей с черепно-мозговой травмой разной степени тяжести                                                      | 173 | <b>Petrenko V. N., Prihodko T. M., Hekova M. V., Shevchenko V. V.</b><br>Structural Changes in Children's Brain with Traumatic Brain Injury of Different Degree of Severity                                                                      |
| <b>Пікас П. Б.</b><br>Застосування симбітеру у комплексі з хірургічним лікуванням у хворих на поліпи шлунка і кишечника                                                                                                      | 180 | <b>Pikas P. B.</b><br>Efficiency of Symbiter Application in Complex with Surgical Treatment for Patients with Stomach and Bowels Polyps                                                                                                          |
| <b>Сірчак Є. С., Грига В. І., Пічкарь Й. І., Гема-Багіна Н. М.</b><br>Корекція дисбіозу товстої кишки у хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки та цукровий діабет 2 типу                                              | 186 | <b>Sirchak Ye. S., Griga V. I., Pichkar Yo. I., Gema-Bagina N. M.</b><br>Correction of Colon Dysbiosis in Patients with Non-Alcoholic Fatty Liver Disease and Type 2 Diabetes Mellitus                                                           |
| <b>Сірчак Є. С., Опаленик С. М.</b><br>Дослідження рівня греліну у хворих на хронічний панкреатит та атеросклероз                                                                                                            | 192 | <b>Sirchak Ye. S., Opalenyk S. M.</b><br>Study of the Ghrelin Level in Patients with Chronic Pancreatitis and Atherosclerosis                                                                                                                    |
| <b>Тарасенко К. В., Громова А. М., Шафарчук В. М., Нестеренко Л. А.</b><br>Зростання частоти кесаревого розтину як проблема сучасного акушерства                                                                             | 197 | <b>Tarasenko K. V., Gromova A. M., Shafarchuk V. M., Nesterenko L. A.</b><br>The Increasing Frequency of Caesarean Section as a Problem of Modern Obstetrics                                                                                     |
| <b>Федевич В. С., Мицик Ю. О., Борис Ю. Б.</b><br>Молекулярні маркери VEGF, TNF-α та TNF-β у хворих на рак сечового міхура стадії T <sub>3</sub> N <sub>0</sub> M <sub>0</sub> та їх зв'язок зі ступенем неоплазії пухлини   | 202 | <b>Fedevych V. S., Mytsyk Yu. O., Borys Yu. B.</b><br>Molecular Markers of VEGF, TNF-α and TNF-β in Patients with Bladder Cancer in Stage T <sub>3</sub> N <sub>0</sub> M <sub>0</sub> and their Relationship with the Degree of Tumor Neoplasia |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |     |                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Фуштей І. М., Риндіна Н. Г., Сідь Є. В.</b><br>Зв'язок маркерів оксидативного стресу з діастолічною функцією лівого шлуночка у хворих на артеріальну гіпертензію поєднану з ревматоїдним артритом                                                                                             | 208 | <b>Fushtey I. M., Ryndina N. G., Sid' E. V.</b><br>Connection of Oxidative Stress Markers with Diastolic Function of the Left Ventricle in Patients with Arterial Hypertension and Rheumatoid Arthritis                                                          |
| <b>Ханько Е. В., Волченко І. В.</b><br>Сравнение эффективности энтерального и парентерального питания у пациентов с острым панкреатитом                                                                                                                                                          | 215 | <b>Khanko Ye., Volchenko I.</b><br>Comparison of the Effectiveness of Enteral and Parenteral Nutrition in Patients with Acute Pancreatitis                                                                                                                       |
| <b>Хижняк К. А., Волкова Ю. В., Шарлай К. Ю.</b><br>Динаміка маркерів функціонального стану еритроцитів як реакція хворих з хірургічною патологією аорти на проведене оперативне втручання з використанням штучного кровообігу                                                                   | 222 | <b>Khizhnyak K. A., Volkova J. V., Sharlai K. Y.</b><br>Dynamics of Markers of the Functional State of Erythrocytes as a Reaction of Patients with Surgical Aortic Pathology to Surgical Intervention using Cardiopulmonary Bypass                               |
| <b>Хоменко І. П., Кочина М. Л., Шипілов С. А.</b><br>Дослідження структури зв'язків морфофункціональних показників постраждалих з вогнепальними пораненнями діафрагми з використанням факторного аналізу                                                                                         | 230 | <b>Khomenko I. P., Kochina M. L., Shypilov S. A.</b><br>Investigation of the Structure of the Morpho-Functional Indicator Relationships between the Firearms Wounds of Diaphragm with Factor Analysis                                                            |
| <b>Хухліна О. С., Антонів А. А., Мандрик О. Є., Ляхович О. Д., Косар Л. Ю.</b><br>Особливості перебігу неалкогольного стеатозу печінки та стеатогепатиту залежно від наявності коморбідної хронічної хвороби нирок                                                                               | 238 | <b>Khukhlina O. S., Antoniv A. A., Mandryk O. Ye., Lyakhovich O. D., Kosar L. Yu.</b><br>The Features of the Nonalcoholic Steatosis and Steatohepatitis depending on the Presence of Comorbid Chronic Kidney Disease                                             |
| <b>Шелест В. О.</b><br>Hypertension Grade Influence on Inflammation and Adropin Level in Diabetic Patients with Obesity                                                                                                                                                                          | 244 | <b>Шелест В. О.</b><br>Вплив ступеня гіпертонії на запалення і рівень адропіну у хворих на цукровий діабет з ожирінням                                                                                                                                           |
| <b>Шупер В. О., Шупер С. В., Рикова Ю. О., Трефаненко І. В., Шумко Г. І.</b><br>Оптимізація діагностики респіраторних есктраезофагеальних симптомів гастроезофагеальної рефлюксної хвороби                                                                                                       | 249 | <b>Shuper V. A., Shuper S. V., Rykova Yu. A., Trefanenko I. V., Shumko G. I.</b><br>Optimization of Diagnostics of Respiratory Extraesophageal Symptoms of Gastroesophageal Reflux Disease                                                                       |
| <b>Якименко В. В.</b><br>Патогістологічні особливості біоптатів ниркового трансплантату у реципієнтів у залежності від виразності порушення функціонального стану алонирки                                                                                                                       | 256 | <b>Yakimenko V. V.</b><br>Pathological Peculiarities of Recipients Kidney Transplant Biopsy depending on the Expression of Disturbance of the Allograft Functional Condition                                                                                     |
| <b>Стоматологія</b>                                                                                                                                                                                                                                                                              |     |                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| <b>Гнідь М. Р., Пупін Т. І., Виноградова О. М., Гнідь Р. М., Мінько Л. Ю.</b><br>Інтерактивне опитування пацієнтів та лікарів-стоматологів для вивчення мотивації до вибілювання зубів                                                                                                           | 262 | <b>Gnid M., Pupin T., Vynogradova O., Gnid R., Minko L.</b><br>Interactive Survey of Patients and Dentists to Study the Motivation for Teeth Whitening                                                                                                           |
| <b>Григоров С. М., Демяник Д. С., Волошан О. О., Ентіна Ю. М., Аврунін О. Г.</b><br>Можливості прогнозування та оцінки результатів лікування пацієнтів ретроспективної групи з різноманітними формами одонтогенного верхньощелепного синуситу за допомогою автоматизованої комп'ютерної програми | 266 | <b>Grigorov S., Demyanyk D., Voloshan O., Entina Y., Avrunin O.</b><br>Possibilities of Predicting and Evaluating the Results of Treating Patients of Retrospective Group with Various Forms of Odontogenic Maxillary Sinusitis using Automated Computer Program |
| <b>Данкевич-Харчишин І. С.</b><br>Поширеність основних стоматологічних захворювань у пацієнтів з атеросклерозом                                                                                                                                                                                  | 272 | <b>Dankevych-Kharchyshyn I. S.</b><br>Prevalence of Basic Dental Diseases in Patients with Atherosclerosis                                                                                                                                                       |



|                                                                                                                                                                                                                                                                   |     |                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Іськів М. О., Авдєєв О. В.</b><br>Віддалені результати лікування хворих з рецесією ясен за допомогою препарату на основі гіалуронової кислоти                                                                                                                  | 276 | <b>Iskiv M. O., Avdeev O. V.</b><br>Long-Term Results Gingival Recession Treatment with Medication based on Hyaluronic Acid                                                                                                                                                |
| <b>Назарян Р. С., Шеблыкина Н. А., Колесова Т. А., Фоменко Ю. В., Голик Н. В.</b><br>Оптимизация междисциплинарного подхода к повторному эндодонтическому лечению моляров верхней челюсти со сложной анатомией мезиобуккального корня при одонтогенных гайморитах | 281 | <b>Nazaryan R. S., Scheblykina N. A., Kolesova T. A., Fomenko Yu. V., Golik N. V.</b><br>Optimization of the Interdisciplinary Approach to the Secondary Endodontic Treatment of the Upper Jaw Molars with the Mesiobuccal Root Complex Anatomy with Odontogenic Sinusitis |
| <b>Скрипа О. Л.</b><br>Параметри електроміографії у хворих з переломами нижньої щелепи різної локалізації при дисфункції скронево-нижньощелепного суглобу                                                                                                         | 286 | <b>Skrypa O.</b><br>Parameters of Electromyography in Patients with Fractures of Mandible of Different Localization with Dysfunction of the Temporomandibular Joint                                                                                                        |
| <b>Фізична терапія та ерготерапія</b>                                                                                                                                                                                                                             |     |                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| <b>Федоренко С. М., Вітомський В. В., Лазарєва О. Б., Вітомська М. В.</b><br>Управління та мотивація пацієнта, як шляхи підвищення результативності фізичної терапії при ортопедичних порушеннях                                                                  | 295 | <b>Fedorenko S., Vitomskyi V., Lazareva O., Vitomska M.</b><br>Management and Motivation of Patients as a Way of Increasing the Efficiency of Physical Therapy in Orthopedic Disorders                                                                                     |
| <b>Погляд на проблему</b>                                                                                                                                                                                                                                         |     |                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| <b>Неффа М. Ю.</b><br>Психологические особенности онкологических больных на этапе паллиативной и хосписной помощи                                                                                                                                                 | 303 | <b>Neffa M. Yu.</b><br>Psychological Characteristics of Cancer Patients at the Stage of Palliative and Hospice Care                                                                                                                                                        |
| <b>Гуманітарні питання медицини і проблеми викладання у вищій школі</b>                                                                                                                                                                                           |     |                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| <b>Козлов С. В., Снісар О. С., Есаулов О. Г., Картамышева В. Д.</b><br>Оцінка студентами організації навчально-педагогічного процесу на кафедрі анатомії людини                                                                                                   | 310 | <b>Kozlov S. V., Snisar O. S., Esaulov A. G., Kartamyshcheva V. D.</b><br>Assessment by Students of the Organization of the Educational Process at the Department of Human Anatomy                                                                                         |
| <b>Лехан В. М., Максименко О. П.</b><br>Схильності та мотиви вибору професії студентами-майбутніми фельдшерами                                                                                                                                                    | 314 | <b>Lekhan V., Maksymenko O.</b><br>Inclinations and Motives for Choosing a Profession for Students-Future Paramedics                                                                                                                                                       |
| <b>БІОЛОГІЧНІ НАУКИ</b>                                                                                                                                                                                                                                           |     |                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| <b>Антіпова Р. В., Комісова Т. Є., Смоленко Н. П., Сак А. Є.</b><br>Дослідження статеві поведінки у самців щурів після тривалого споживання жирів різного походження                                                                                              | 319 | <b>Antipova R. V., Komisova T. Ye., Smolenko N. P., Sak A. Ye.</b><br>Study of Sexual Behavior of Male Rats after Prolonged Consumption of Fats of Different Origin                                                                                                        |
| <b>Бречка Н. М.</b><br>Показники гормонального статусу самців щурів після застосування препаратів природного походження в умовах доброякісної гіперплазії передміхурової залози                                                                                   | 325 | <b>Brechka N. M.</b><br>Indicators of Male Rats Hormonal Status after Application of the Natural Origin Medicines in the Conditions of Benign Prostatic Hyperplasia                                                                                                        |
| <b>Kalynuchenko D. O.</b><br>Social-Hygienic Aspects of Reproductive Behavior and Reproductive Settings of Girls Aged 17–22                                                                                                                                       | 332 | <b>Калиниченко Д. О.</b><br>Соціально-гігієнічні аспекти репродуктивної поведінки та репродуктивних установок дівчат 17–22 років                                                                                                                                           |
| <b>Селюкова Н. Ю., Місюра К. В., Лар'яновська Ю. Б.</b><br>Гістологічне дослідження матки вагітних щурів молодого та зрілого віку в умовах фетоплацентарної недостатності                                                                                         | 338 | <b>Seliukova N. Yu., Misiura K. V., Larianovskaia Yu. B.</b><br>Histological Research of Uterus in Pregnant Rats of Young and Mature Age in the Conditions of Fetoplacental Insufficiency                                                                                  |

|                                                                                                                                                                                   |     |                                                                                                                                                                                        |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Tkachenko V. M., Komisova T. E.</b><br>Long-Term Effects of Parents' Passive Smoking on the Morphofunctional Status of Adrenal Glands and Thymus in their Descendants          | 345 | <b>Ткаченко В. М., Комісова Т. Є.</b><br>Віддалені наслідки пасивного куріння батьків на морфофункціональний стан наднирників і тимуса у їхніх нащадків                                |
| <b>ФІЗИЧНЕ ВИХОВАННЯ І СПОРТ</b>                                                                                                                                                  |     |                                                                                                                                                                                        |
| <b>Медико-біологічні аспекти підготовки спортсменів</b>                                                                                                                           |     |                                                                                                                                                                                        |
| <b>Beghalia Mohamed, Nacer Abdelkader, Boufaden Othmane, Belghrissi Abdelhamid</b><br>Somatotype in 6–12-year-old West of Algeria Primary Schoolchildren                          | 353 | <b>Бегалія Мохамед, Насер Абделькадер, Буфаден Отмане, Белгріссі Абдельхамід</b><br>Соматотип 6–12-річних дітей, котрі навчаються у початкових школах західного регіону Алжиру         |
| <b>Bodnar A. I.</b><br>Peculiarities of Changes in Bioimpedance Indices in Women aged 18–21 during a Long-Term Dance and Power Training                                           | 360 | <b>Боднар А. І.</b><br>Особливості зміни показників біоімпедансометрії у жінок 18–21 років під час довготривалих занять танцювальним та силовим фітнесом                               |
| <b>Винничук Ю. Д., Безуглая В. В.</b><br>Показатели кислотно-основного состояния крови у представителей разных видов спорта                                                       | 366 | <b>Vinnichuk Yu. D., Bezuglaya V. V.</b><br>Indicators of the Acid-Basic Condition of the Blood at the Representatives of Different Types of Sport                                     |
| <b>Теоретико-методичні аспекти фізичного виховання і спорту</b>                                                                                                                   |     |                                                                                                                                                                                        |
| <b>Дубачинський О. В.</b><br>Особливості зміни морфометричних параметрів тіла у чоловіків в процесі занять фітнесом з використанням різних часових показників м'язової діяльності | 376 | <b>Dubachinskii O. V.</b><br>Features of Changes in the Morphometric Parameters of Men Practicing Power Fitness using Various Temporal Parameters of Muscle Activity                   |
| <b>Коробейнікова Л. Г., Муса Джаміль С. А., Перепилиця А. В., Ричок Т. М., Аксютін В. В.</b><br>Обґрунтування спеціалізованої фізичної підготовки спеціалістів творчих професій   | 384 | <b>Korobeinikova L. G., Musa Jamil S. A., Perepilitsya A. V., Richok T. M., Aksyutin V. V.</b><br>The Justification of Specialized Physical Training of Creative Sphere Specialists    |
| <b>Корчагін М. В., Ольховий О. М., Баркатов І. В., Гунченко В. О., Цепляєв Ю. В.</b><br>Система дистанційного навчання керівників форм фізичної підготовки                        | 390 | <b>Korchagin M. V., Olkhovoy O. M., Barkatov I. V., Gunchenko V. A., Tseplyaev Yu. V.</b><br>System of Distance Training of Physical Training Instructors                              |
| <b>Чернозуб А. А., Адамович Р. Г., Штефюк І. К.</b><br>Наукове обґрунтування структури та змісту тренувального навантаження спортсменів, які спеціалізуються у рукопашному бої    | 395 | <b>Chernozub A. A., Adamovich R. G., Shtefyuk I. K.</b><br>Scientific Substantiation of the Structure and Content of the Training Load of Athletes specializing in Hand-to-Hand Combat |

DOI: 10.26693/jmbs04.05.009

УДК 612.017.11:615.371:001.18

Єлисеєва І. В., Бабич Є. М., Ждамарова Л. А.,  
Білозерський В. І., Колпак С. А.

### НАВЧЕНИЙ УРОДЖЕНИЙ ІМУНІТЕТ ЯК ОСНОВА НОВИХ СТРАТЕГІЙ У РОЗРОБЦІ ВАКЦИН

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

babych\_em@ukr.net

Оглядова стаття присвячена новим можливостям раціонального проектування вакцин, які відкриваються завдяки вдосконаленню знань про взаємодію патоген-хазяїн та механізми імунної системи. Впродовж останнього десятиріччя численні дослідження призвели до перегляду парадигми в імунології.

Виявляється, що вроджені клітини імунітету можуть створювати імунологічну пам'ять, подібну до тієї, що спостерігається в адаптивному імунітеті і відповідну механізмам захисту нижчих організмів (включаючи археї, бактерії, безхребетних та рослин), що підвищує їх стійкість до реінфекції. Явище підсилення резистентності вродженої імунної системи до реінфекції одержало назву навчений (тренований) імунітет або вроджена імунна пам'ять. Подібне посилення функції вродженого імунітету описано також у хребетних, ссавців і у людей.

У основі навченого імунітету лежить функціональне перепрограмування вроджених імунних клітин за рахунок активації рецепторів розпізнавання образів, що призводить до посилення неспецифічних антимікробних реакцій при повторній зустрічі з мікробами. Під час індукції навченого імунітету клітини через зіткнення із запальними стимулами зазнають функціонального і транскрипційного перепрограмування в напрямку підвищеної активації і розвитку змінених відповідей на наступні стимули. Тренований імунітет може бути індукований різними інфекційними або неінфекційними агентами, а саме: LPS,  $\beta$ -глюкан, хітин, окислений ліпопротеїн низької щільності (oxLDL)), а також віруси або навіть паразити вважаються потужними індукторами вродженої імунної пам'яті.

Вроджені імунні клітини – моноцити, макрофаги, дендритні клітини, NK-клітини – можуть забезпечити захист від деяких інфекцій у моделях вакцинації незалежно від лімфоцитів. В літературі описані неспецифічні захисні ефекти БЦЖ, корової вакцини, пероральної вакцини проти поліомієліту, експериментальних вакцин – живої атенуйованої кашлюкової вакцини BPZE1, пероральної живої атенуйованої вакцини *Salmonella typhi* Ty21a та інших вакцин, які пов'язують з тренуванням імунітетом. Встановлено багато фактів перехресного захисту між інфекціями з різними патогенами.

Одержані дані експериментальних досліджень, які показують, що праймінг мишей з мікробними лігандами рецепторів розпізнавання образів може захистити від наступної летальної інфекції. Зростаюча кількість досліджень свідчить про те, що епігенетичне перепрограмування лежить у основі вродженої імунної толерантності. Тренований імунітет може також зіграти значну роль у підтримці різних порушень: у індукції та/або підтримці аутоімунних та автозапальних захворювань, у виникненні різних глибоких процесів, пов'язаних з розвитком атеросклерозу, цукрового діабету, нейродегенеративних захворювань.

Оскільки тренований імунітет є важливим для захисту організму і відповідей на вакцину, модуляція тренованого імунітету є перспективним напрямком нових вакцинних підходів, методів лікування і терапевтичних цілей: потенціювання навченого імунітету може захистити від вторинних інфекцій і зворотних імунотолерантних станів, лікування імунодефіцитів. Можливість використання сили адаптаційного потенціалу лімфоїдного та мієлоїдного

клітинно-опосередкованого вродженого імунітету необхідно розглядати при розробці вакцинних ад'ювантів наступного покоління.

**Ключові слова:** уроджений імунітет, імунологічна пам'ять, розробка вакцин.

**Зв'язок роботи з науковими планами, програмами, темами.** Дана робота є фрагментом НДР «Визначити вплив кашлюково-дифтерійних антигенів на клітинно-опосередкований імунітет та обґрунтувати концептуальні положення створення вакцин у форсуючому режимі», № держ. реєстрації 0117U002276.

**Вступ.** Неважко стверджувати, що розробка вакцин є найважливішим та успішним починанням людства, таким є вплив, який вакцинація мала на захворюваність та смертність людей протягом останніх 200 років. За цей час було розроблено та доповнено широкий спектр альтернативних підходів, які зараз знаходяться в клінічному застосуванні або на стадії розробки. Ці технології наступного покоління були розроблені для отримання вакцини, яка має ефективність оригінальних живих ослаблених та інактивованих вакцин, але без пов'язаних із цим ризиків та обмежень. Дійсно, метод розвитку, безсумнівно, відійшов від пастерівської трійки «Парадигма» (ізолювати, інактивувати, вводити) до підходу до раціонального проектування, що стало можливим завдяки вдосконаленню знань про взаємодію патоген-хазяїн та механізми імунної системи [1]. Відкриття уродженого імунітету призвело до появи нових підходів у профілактиці та лікуванні захворювань, в розробці нових вакцин та протипухлинних препаратів [2].

Слід зазначити, що за останні кілька років сучасна імунологічна парадигма змінилася. Нещодавно було поставлено під сумнів загальний погляд, що тільки адаптивний імунітет може формувати імунологічну пам'ять. Виявляється, що вроджені клітини імунітету можуть створювати імунологічну пам'ять, подібну до тієї, що спостерігається в набутому імунітеті і відповідну механізмам захисту нижчих організмів (включаючи археї, бактерії, безхребетних та рослин), що підвищує їх стійкість до реінфекції [3, 4]. Вроджена гілка імунної системи розглядалася як примітивна і неспецифічна і, на відміну від адаптивної імунної гілки, не здатна до утворення пам'яті. Однак у рослин і безхребетних тварин, яким не вистачає адаптивного імунітету, вроджений імунітет демонструє тривалий посилений функціональний стан після адекватного праймування [5]. Наприклад, показано, що мікробіота індукуює вроджену імунну пам'ять для захисту комарів від *Plasmodium* [6]; соціальна комаха *Bombus terrestris* відображає вроджену імунну пам'ять проти

трьох різних патогенів [7], а ціп'як *Schistocephalus solidus* індукуює пам'ять у ракоподібного копеподу [8]. Вказаних моделях організм захищений від повторного зіткнення з патогеном шляхом поліпшення очищення від інфекції. Слід зазначити, що вроджена пам'ять у безхребетних може тривати довго і переходити з покоління в покоління, з підвищеною реакційною здатністю, виявленою у потомства (до третього покоління) після події праймування у батьківських особин [9, 10]. Явище, коли вроджена імунна система може підсилювати резистентність до реінфекції, яке вперше було виявлено у організмів, котрі не мають адаптивного імунітету, одержало назву навчений (тренований) імунітет (ТІ) або вроджена імунна пам'ять [11]. Цей термін був введений у 2011 році Netea et al. [12].

Подібне посилення функції вродженого імунітету іноді описується у хребетних, ссавців, а також у людей [5]. Зростаюча кількість доказів показує, що вроджена імунна система має адаптивні характеристики, які включають гетерологічну пам'ять про минулі зіткнення з інфекційним агентом. Індукція вродженої пам'яті є наслідком вродженої імунної реакції, в якій беруть участь звичайні механізми вродженого імунітету, такі як розпізнавання стимулів через рецептори, специфічні для патоген-асоційованих молекулярних паттернів (PAMP) і пов'язаних з небезпекою молекулярних структур (DAMP) [12, 13]. Показано, що функціональне перепрограмування вроджених імунних клітин за рахунок активації рецепторів розпізнавання образів призводить до посилення неспецифічних антимікробних реакцій при наступній зустрічі з мікробами [14]. Як експериментальні моделі, так і доказові клінічні випробування свідчать про те, що вроджені імунні клітини – моноцити, макрофаги, дендритні клітини, NK-клітини – можуть забезпечити захист від деяких інфекцій у моделях вакцинації незалежно від лімфоцитів [5, 15, 16]. Під час індукції навченого імунітету клітини можуть піддаватися впливу через зіткнення із запальними стимулами і зазнають функціонального і транскрипційного перепрограмування в напрямку підвищеної їх активації і розвитку змінених відповідей на наступні стимули [16, 17]. Ці епігенетичні зміни призводять до посилення продукції цитокінів і зміни метаболізму мієлоїдних клітин з переходом від окисного фосфорилювання до аеробного гліколізу, індукованого шляхом mTOR. Шлях PI3K / AKT / mTOR є внутрішньоклітинним сигнальним шляхом, важливим для регуляції клітинного циклу, а також гліутамінолізу і синтезу холестерину [5, 17, 18]. Згодом це призводить до модуляції функції епігенетичних ферментів, що викликає істотні зміни в архітектурі хроматину, що дозволяє збільшити транскрипцію генів [17].



«Навчені» вроджені імунні клітини виявляють змінені запальні реакції при подальшому контакті з патогеном [19]. Довгострокове перепрограмування залежить від перебудови клітинного метаболізму і епігенетичних процесів, які залишаються в основі індукції як уродженої імунної пам'яті (також званої тренуванням імунітетом (TI)), так і вродженої імунної толерантності [16]. Епігенетичне перепрограмування широко визначається як стійкі зміни в експресії генів і клітинної фізіології, які не включають постійні генетичні зміни, такі як мутації і рекомбінації, необхідні для адаптивного імунітету [11]. Вперше це було показано в детальному дослідженні найбільш широко використовуваної в світі протитуберкульозної вакцини БЦЖ і  $\beta$ -глюкану, полісахаридного компоненту, головним чином, грибових клітинних стінок [5]. І БЦЖ (через сигналізацію NOD2), і  $\beta$ -глюкан (за допомогою дектину-1) індукують епігенетичне і метаболічне перепрограмування, зокрема стабільні зміни триметилування гістонів при H3K4me3, епігенетичної хімічної модифікації, що бере участь у регуляції експресії генів. Її назва позначає додавання трьох метильних груп (триметилування) до лізину 4 на білку гістону H3. H3 використовується для упаковки ДНК в еукаріотичні клітини, включаючи клітини людини, і модифікації гістону змінюють доступність генів для транскрипції [20].

TI може бути індукований різними інфекційними або неінфекційними агентами. Багато інфекційних подразників, включаючи клітини бактерій або грибів та їх компоненти (LPS,  $\beta$ -глюкан, хітин, окислений ліпопротеїн низької щільності (oxLDL)), а також віруси або навіть паразити вважаються потужними індукторами вродженої імунної пам'яті [4, 5, 21].

Тренований імунітет залежить від зміненого функціонального стану вроджених імунних клітин, який зберігається протягом тижнів або місяців, а не років, після усунення початкового стимулу [11].

Проведені дослідження для визначення оптимальних параметрів довгострокової індукції тренованого імунітету шляхом варіювання інтервалів часу тренування і відпочинку [21]. Тренований імунітет оцінювався з точки зору вторинної цитокинової відповіді, продукції активних форм кисню, морфології клітин і індукції гліколізу. Оптимальні умови були описані для експериментальної моделі *in vitro* з первинними моноцитами людини для вивчення індукції тренованого вродженого імунітету під впливом мікробних і метаболічних стимулів [21]. Моноцити, праймовані  $\beta$ -глюканом, БЦЖ і oxLDL, демонстрували підвищені про- і протизапальні цитокинові відповіді при рестимуляції неспорідненими стимулами. Крім того, всі три стимули викликали перехід

до гліколізу (ефект Варбурга). Ці ефекти були найбільш виражені, коли інтервал тренування становив 24 години, а інтервал відпочинку становив 6 днів. Тренування з БЦЖ і oxLDL також привели до збільшення продукції активних форм кисню, тоді як тренування з  $\beta$ -глюканом привели до зниження продукції активних форм кисню [21].

Інгібування росту мікобактерій (Mtb) пов'язано з тренуванням вродженим імунітетом. Контроль зростання мікобактерій *in vitro* на початку після впливу Mtb є результатом тренованого імунітету, опосередкованого CXCL10-продукуючою неklasичною підмножиною CD14dim моноцитів [22].

Оскільки TI є важливим для захисту організму і відповідей на вакцину, модуляція TI є перспективним напрямком нових вакцинних підходів, методів лікування і терапевтичних цілей: потенціювання навченого імунітету може захистити від вторинних інфекцій і зворотних імунотолерантних станів, лікування імунодефіцитних станів [5].

На жаль, все більша кількість досліджень свідчить про те, що епігенетичне перепрограмування, що призводить до функціональних та транскрипційних змін у вроджених імунних клітинах, може зіграти значну роль у підтримці різних порушень [23]. Грип "тренує" господаря для посилення сприйнятливості до вторинної бактеріальної інфекції [24]. Є припущення, що, на додаток до сприятливого впливу навченого імунітету як захисного механізму хазяїна, навчений імунітет відіграє також шкідливу роль у індукції та/або підтримці аутоімунних та аутозапальних захворювань (системна червона вовчанка, ревматоїдний артрит), якщо вони неадекватно активовані [17]. Одержані деякі дані, які свідчать про внесок епігенетичної перепрограмування у виникнення різних згубних процесів, пов'язаних з розвитком атеросклерозу, цукрового діабету, нейродегенеративних захворювань (хвороби Альцгеймера та хвороби Паркінсона) [23]. Отже пошук шляхів пригнічення навченого імунітету може зменшити, наприклад, надмірне запалення при аутозапальних захворюваннях [5, 11, 25].

Орієнтуючись на специфічні механізми навченого імунітету на імунологічному, метаболічному або епігенетичному рівні, можна розробити нові профілактичні та терапевтичні підходи для запобігання та захисту від багатьох захворювань [4, 25]. Епідеміологічні та імунологічні дані свідчать про те, що деякі вакцини можуть знизити смертність від усіх причин через неспецифічні зміни, внесені до вроджених імунних клітин. В літературі описані неспецифічні захисні ефекти БЦЖ, корової вакцини, пероральної вакцини проти поліомієліту та інших вакцин, що спостерігалися у під час вакцинації, і ймовірно, що вони зумовлені TI [5, 15, 18].

Так, на початку 1930-х років було висловлено припущення, що вакцина БЦЖ захищає не тільки від туберкульозу, але й від інших інфекційних захворювань, що могло б пояснити поліпшення виживання немовлят, яке перевищувало тягар захворювання на туберкульоз [23]. Деякі з цих ефектів були підтверджені в рандомізованих дослідженнях [18].

В клінічній розробці знаходиться жива аттенуйована коклюшна вакцина, в якій три токсини були генетично інактивовані або видалені. Ця вакцина, названа BPZE1, забезпечує сильний захист у мишей та не людиноподібних приматів. Завершено клінічне випробування фази I, в якому було продемонстровано безпеку, минущу колонізацію дихальних шляхів людини та імуногенність. У мишей було встановлено, що BPZE1 захищає від запалення дихальних шляхів, що виникає внаслідок гетерологічних інфекцій, у тому числі від інших видів *Bordetella*, вірусу грипу та респіраторного синцитіального вірусу. Крім того, гетерологічний захист, що надається BPZE1, спостерігався також при неінфекційних запальних захворюваннях, таких як алергічна астма, а також при запальних розладах зовні дихальних шляхів, таких як контактний дерматит [26].

Одержані експериментальні дані про неспецифічний імунологічний вплив пероральної вакцинації живим аттенуйованим штамом *Salmonella typhi* Ty21a. Зміни фенотипу / функції моноцитів спостерігалися принаймні 3 місяці. Зміни продукції цитокінів імунних клітин вродженого та адаптивного імунітету у відповідь на стимуляцію вакциною та неспорідненими не вакцинними антигенами спостерігалися протягом 6-місячного періоду дослідження. Вказані зміни через змінні імунні реакції можуть впливати на сприйнятливості до інфекції при майбутніх зіткненнях з патогенами [27].

Одержані дані експериментальних досліджень, які показують, що праймінг (або тренування) мишей з мікробними лігандами рецепторів розпізнавання образів може захистити від наступної летальної інфекції. Встановлено багато фактів перехресного захисту між інфекціями з різними патогенами [28]. Повідомляється, що навчений імунітет, індукований  $\beta$ -глюканом, індукує захист від інфекції *Staphylococcus aureus* [29, 30]. Аналогічно, пептидоглікановий компонент мурамилдипептида індукує захист проти токсоплазми [31]. Флагеллін може індукувати захист від *S. pneumoniae* [32] і ротавірусу [33], причому останній не залежить від адаптивного імунітету і індукований інтерлейкіном (IL-18), що походить з дендритних клітин, що, в свою чергу, викликає продукцію IL-22 епітеліальними клітинами. Крім мікробних лігандів, є докази того, що деякі прозапальні цитокіни можуть індукувати на-

вчений імунітет: ін'єкції мишей однією дозою рекомбінантного IL-1 за три дні до зараження *Pseudomonas aeruginosa* захищали мишей від смертності [34]. Імунізація мишей *Bacillus Calmette Guérin* індукує Т-клітинно-незалежний захист від вторинних інфекцій *Candida albicans* або *Schistosoma mansoni* [35, 36]. Показано, що при полімікробному сепсисі, *Candida dubliniensis*, на відміну від *Candida albicans*, не викликає синергічну летальність і, скоріше, забезпечує захист від летальної полімікробної інфекції. Вважається, що цей захист обумовлений новою формою вихованого вродженого імунітету, опосередкованого клітинами супресору, похідними від мієлоїдів (MDSC) (*trained innate immunity mediated by myeloid-derived suppressor cells*), які запропоновано назвати "тренуваним толерогенним імунітетом" [37]. Пероральне лікування *Lactobacillus plantarum* надає сприятливий ефект проти гострого лептоспірозу [14]. Запропоновано нову профілактичну стратегію проти гострого лептоспірозу: внутрішньочеревний праймінг мишей з CL429, агоністом TLR2 та NOD2, імітуючи модулюючий ефект лактобактерій, полегшував гостру лептоспірозню інфекцію [14]. Лікування CL429 характеризувалося як тренувальний ефект, оскільки воно було пов'язане з перитонеальними макрофагами, які виробляли *ex vivo* більше протизапальних цитокінів та хемокинів проти 3 різних патогенних сероварів лептоспіри, незалежно від присутності В та Т-клітин, мало системний вплив на клітини селезінки та макрофаги, що походять з кісткового мозку, ефект зберігався протягом 3 місяців. Важливо, що навчені макрофаги виробляли більше оксиду азоту, потужної антимікробної сполуки, яка раніше не була пов'язана з тренуваним імунітетом [14].

Навчена толерантність і потенціювання не залежать виключно від праймуючого стимулу (наприклад, ендотоксин не завжди індукує толерантність) [38, 39, 40, 41, 42]. Безліч факторів навколишнього середовища та інших змінних впливає на вроджену пам'ять, включаючи індивідуальну історію впливу збудника / антигену, мікрооточення органів і тканин, стан здоров'я та обмін речовин, стать та вік [43].

Майбутні дослідження повинні мати на меті визначення біомаркерів для гетерологічних ефектів вакцин, щоб вони могли бути застосовані до епідеміологічних досліджень [44].

Важливо відзначити, що деякі вроджені імунні клітини, такі як NK-клітини, демонструють як навчені характеристики імунітету, як визначено вище, так і антиген-залежний (або навіть антиген-специфічний) імунітет, який пов'язаний з класичною імунологічною пам'яттю, опосередкованою Т- і В-лімфоцитами [11].

У цьому контексті запропоновано гіпотезу про розширення концепції навченого імунітету до включення всіх клітин різних ліній з потенціалом запам'ятовування попередніх мікробних зустрічей. Таке розширення краще відповідатиме складності вродженого імунітету та ролі, яку він відіграє в інфекційних та запальних захворюваннях [45]. Стверджується також, що імунологічна пам'ять є поступовим і багатовимірним явищем, незвідним до будь-якої простої дихотомії, і цей новий погляд має

значення з експериментальної та терапевтичної точки зору [3].

**Заключення.** Таким чином, одержані факти експериментальних досліджень свідчать про те, що при розробці вакцинних ад'ювантів наступного покоління необхідно розглядати можливість використання сили адаптаційного потенціалу лімфоїдного та мієлоїдного клітинно-опосередкованого вродженого імунітету [46, 47].

## References

- Wallis J, Shenton DP, Carlisle RC. Novel approaches for the design, delivery and administration of vaccine technologies. *Clin Exp Immunol*. 2019 May; 196(2): 189-204. PMID: 30963549. PMCID: PMC6468175. DOI: 10.1111/cei.13287
- Khaitov RM. [Immunology: structure and functions of the immune system: study guide]. M; 2013. 280 p. [Russian]
- Pradeu T, Du Pasquier L. Immunological memory: What's in a name? *Immunol Rev*. 2018 May 2; 83(1): 7-20. PMID: 29664563. doi: 10.1111/imr.12652
- 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
- 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
- Rodrigues J, Brayner F A, Alves LC, Dixit R, Barillas-Mury C. Hemocyte differentiation mediates innate immune memory in *Anopheles gambiae* mosquitoes. *Science*. 2010 Sep 10; 329(5997): 1353-5. PMID: 20829487. PMCID: PMC3510677. doi: 10.1126/science.1190689
- Sadd BM, Schmid-Hempel P. Insect immunity shows specificity in protection upon secondary pathogen exposure. *Curr Biol*. 2006 Jun 20; 16(12): 1206-10. PMID: 16782011. DOI: 10.1016/j.cub.2006.04.047
- Kurtz J, Franz K. Innate defence: evidence for memory in invertebrate immunity. *Nature*. 2003 Sep 4; 425(6953): 37-8. PMID: 12955131. DOI: 10.1038/425037a
- Agrawal AA., Laforch C, Tollrian R. Transgenerational induction of defences in animals and plants. *Nature*. 1999. 401: 60-3. DOI: 10.1038/43425
- Little TJ, O'Connor B, Colegrave N, Watt K, Read AF. Maternal transfer of strain-specific immunity in an invertebrate. *Curr Biol*. 2003 Mar 18; 13(6): 489-92. PMID: 12646131. DOI: 10.1016/s0960-9822(03)00163-5
- Netea MG, Joosten LA, Latz E, Mills KH, 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
- 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
- Crişan 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
- Santecchia I, Vernel-Pauillac F, Rasid O, Quintin J, Gomes-Solecki M, Boneca IG, et al. Innate immune memory through TLR2 and NOD2 contributes to the control of *Leptospira interrogans* infection. *PLoS Pathog*. 2019 May 20; 15(5): e1007811. PMID: 31107928. PMCID: PMC6544334. doi: 10.1371/journal.ppat.1007811
- Blok BA, Arts RJ, van Crevel R, Benn CS, Netea MG. Trained innate immunity as underlying mechanism for the long-term, nonspecific effects of vaccines. *J Leukoc Biol*. 2015 Sep; 98(3): 347-56. PMID: 26150551. doi: 10.1189/jlb.5RI0315-096R
- Dominguez-Andres J, Netea MG. Long-term reprogramming of the innate immune system. *J Leukoc Biol*. 2019 Feb; 105(2): 329-38. PMID: 29999546. doi: 10.1002/JLB.MR0318-104R
- Arts RJW, Joosten LAB, Netea MG. The Potential Role of Trained Immunity in Autoimmune and Autoinflammatory Disorders. *Front Immunol*. 2018 Feb 20; 9: 298. PMID: 29515591. PMCID: PMC5826224. doi: 10.3389/fimmu.2018.00298
- de Bree LCJ, Koeken VACM, Joosten LAB, Aaby P, Benn CS, van Crevel R, Netea MG. Non-specific effects of vaccines: Current evidence and potential implications. *Semin Immunol*. 2018 Oct; 39: 35-43. PMID: 30007489. doi: 10.1016/j.smim.2018.06.002
- Cronkite DA, Strutt TM. The Regulation of Inflammation by Innate and Adaptive Lymphocytes. *J Immunol Res*. 2018 Jun 11; 2018: 1467538. PMID: 29992170. PMCID: PMC6016164. doi: 10.1155/2018/1467538
- Sims RJ, Nishioka K, Reinberg D. Histone lysine methylation: a signature for chromatin function. *Trends in Genetics*. 2003 Nov; 19(11): 629-39. PMID: 14585615. DOI: 10.1016/j.tig.2003.09.007

21. Bekkering S, Blok BA, Joosten LA, Riksen NP, van Crevel R, Netea MG. In Vitro Experimental Model of Trained Innate Immunity in Human Primary Monocytes. *Clin Vaccine Immunol*. 2016 Dec 5; 23(12): 926-33. PMID: 27733422. PMCID: PMC5139603. DOI: 10.1128/CI.00349-16
22. Joosten S A, van Meijgaarden KE, Arend SM, Prins C, Oftung F, Korsvold GE, et al. Mycobacterial growth inhibition is associated with trained innate immunity. *J Clin Invest*. 2018 May 1; 128(5): 1837-51. PMID: 29461976. PMCID: PMC5919803. doi: 10.1172/JCI97508
23. Włodarczyk M, Druszczyńska M, Fol M. Trained Innate Immunity Not Always Amicable. *Int J Mol Sci*. 2019 May 24; 20(10): pii: E2565. PMID: 31137759. PMCID: PMC6567865. doi: 10.3390/ijms20102565
24. Shirey KA, Perkins DJ, Lai W, Wei Zhang, Fernando LR, Gusovsky F, et al. Influenza “Trains” the Host for Enhanced Susceptibility to Secondary Bacterial Infection. *mBio*. 2019 May; 10(3): e00810-19. PMID: 31064834. PMCID: PMC6509193. DOI: 10.1128/mBio.00810-19
25. Mourits VP, Wijkmans JC, Joosten LA, Netea MG. Trained immunity as a novel therapeutic strategy. *Curr Opin Pharmacol*. 2018 Apr; 41: 52-8. PMID: 29702467. DOI: 10.1016/j.coph.2018.04.007
26. 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
27. Pennington SH, Ferreira DM, Caamaño-Gutiérrez E, Reiné J, Hewitt C, Hyder-Wright AD, et al. Nonspecific effects of oral vaccination with live-attenuated *Salmonella* Typhi strain Ty21a. *Sci Adv*. 2019 Feb 27; 5(2): eaau6849. doi: 10.1126/sciadv.aau6849
28. Quintin J, Cheng SC, van der Meer JW, Netea MG. Innate immune memory: towards a better understanding of host defense mechanisms. *Curr Opin Immunol*. 2014 Aug; 29: 1-7. PMID: 24637148. doi: 10.1016/j.coi.2014.02.006
29. Di Luzio NR, Williams DL. Protective effect of glucan against systemic *Staphylococcus aureus* septicemia in normal and leukemic mice. *Infect Immun*. 1978 Jun; 20(3): 804-10. PMID: 352959. PMCID: PMC421929
30. Marakalala MJ, Williams DL, Hoving JC, Engstad R, Netea MG, Brown GD. Dectin-1 plays a redundant role in the immunomodulatory activities of beta-glucan-rich ligands in vivo. *Microbes Infect*. 2013 Jun; 15(6-7): 511-5. PMID: 23518266. PMCID: PMC3839404. doi: 10.1016/j.micinf.2013.03.002
31. Krahenbuhl JL, Sharma SD, Ferraresi RW, Remington JS. Effects of muramyl dipeptide treatment on resistance to infection with *Toxoplasma gondii* in mice. *Infect Immun*. 1981 Feb; 31(2): 716-22. PMID: 7216470. PMCID: PMC351369
32. Muñoz N, Van Maele L, Marqués JM, Rial A, Sirard JC, Chabalgoity JA. Mucosal administration of flagellin protects mice from *Streptococcus pneumoniae* lung infection. *Infect Immun*. 2010 Oct; 78(10): 4226-33. PMID: 20643849. PMCID: PMC2950348. doi: 10.1128/IAI.00224-10
33. Zhang B, Chassaing B, Shi Z, Uchiyama R, Zhang Z, Denning TL, et al. Viral infection. Prevention and cure of rotavirus infection via TLR5/NLRC4-mediated production of IL-22 and IL-18. *Science*. 2014 Nov 14; 346(6211): 861-5. PMID: 25395539. PMCID: PMC4788408. doi: 10.1126/science.1256999
34. van der Meer JW, Barza M, Wolff SM, Dinarello C A. A low dose of recombinant interleukin 1 protects granulocytopenic mice from lethal gram-negative infection. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1988 Mar; 85(5): 1620-3. PMID: 3125553. PMCID: PMC279825. DOI: 10.1073/pnas.85.5.1620
35. van 't Wout JW, Poell R, van Furth R. The role of BCG/PPD-activated macrophages in resistance against systemic candidiasis in mice. *Scand J Immunol*. 1992 Nov; 36(5): 713-9. PMID: 1439583
36. Tribouley J, Tribouley-Duret J, Appriou M. [Effect of *Bacillus Calmette Guérin* (BCG) on the receptivity of nude mice to *Schistosoma mansoni*]. *Seances Soc Biol Fil*. 1978; 172(5): 902-4. [French] PMID: 157204
37. Esher SK, Fidel PL Jr, Noverr MC. Candida/Staphylococcal Polymicrobial Intra-Abdominal Infection: Pathogenesis and Perspectives for a Novel Form of Trained Innate Immunity. *J Fungi (Basel)*. 2019 May 9; 5(2): pii: E37. PMID: 31075836. PMCID: PMC6617080. doi: 10.3390/jof5020037
38. Cavaillon J-M, Adib-Conquy M. Bench-to-bedside review: endotoxin tolerance as a model of leukocyte reprogramming in sepsis. *Crit Care*. 2006; 10(5): 233. PMID: 17044947. PMCID: PMC1751079. DOI: 10.1186/cc5055
39. Foster SL, Hargreaves DC, Medzhitov R. Gene-specific control of inflammation by TLR-induced chromatin modifications. *Nature*. 2007 Jun 21; 447(7147): 972-8. PMID: 17538624. Doi : 10.1038/nature05836
40. Rasid O, Cavaillon J-M. Compartment diversity in innate memory reprogramming. *Microbes Infect* 2018 Mar; 20(3): 156-65. PMID: 29287986. doi: 10.1016/j.micinf.2017.12.008
41. Cluff LE. Effects of lipopolysaccharides (endotoxins) on susceptibility to infection. *J Infect Dis*. 1970 Sep; 122(3): 205-15.
42. Chedid L, Parant M. *Hypersensitivity and tolerance to endotoxins*. In: Kadis S, Weinbaum G, Ajl SJ, eds. *Microbial Toxins*. New York: Academic Press; 1971.
43. Boraschi D, Italiani P. Innate Immune Memory: Time for Adopting a Correct Terminology. *Front Immunol*. 2018 Apr 19; 9: 799 PMID: 29725331. PMCID: PMC5917086. doi: 10.3389/fimmu.2018.00799
44. 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; 9: 2869. PMID: 30564249. PMCID: PMC6288394. doi: 10.3389/fimmu.2018.02869



45. Cassone A. The Case for an Expanded Concept of Trained Immunity. *MBio*. 2018 May-Jun; 9(3): e00570-18. PMID: 29789368. PMCID: PMC5964355. doi: 10.1128/mBio.00570-18
46. Rappuoli R, Santoni A, Mantovani A. Vaccines: An achievement of civilization, a human right, our health insurance for the future. *J Exp Med*. 2019 Jan 7; 216(1): 7–9. PMID: 30510147. PMCID: PMC6314523. doi: 10.1084/jem.20182160
47. Haks MC, Bottazzi B, Cecchinato V, De Gregorio C, Del Giudice G, Kaufmann SHE, et al. Molecular Signatures of Immunity and Immunogenicity in Infection and Vaccination. *Front Immunol*. 2017 Nov 15; 8: 1563. PMID: 29204145. PMCID: PMC5699440. doi: 10.3389/fimmu.2017.01563

УДК 612.017.11: 615.371: 001.18

## ОБУЧЕННЫЙ ВРОЖДЕННЫЙ ИММУНИТЕТ

### КАК ОСНОВА НОВЫХ СТРАТЕГИЙ В РАЗРАБОТКЕ ВАКЦИН

**Елисеева И. В., Бабич Е. М., Ждамарова Л. А., Белозерский В. И., Колпак С. А.**

**Резюме.** Обзорная статья посвящена новым возможностям рационального проектирования вакцин, которые открываются благодаря усовершенствованию знаний о взаимодействии патоген-хозяин и механизмы иммунной системы. На протяжении последнего десятилетия многочисленные исследования привели к пересмотру парадигмы в иммунологии.

Оказывается, клетки врожденного иммунитета могут образовывать иммунологическую память, подобную той, которая наблюдается в адаптивном иммунитете и соответствует механизмам защиты низших организмов (включая археи, бактерии, беспозвоночных и растений), что повышает их стойкость к реинфекции. Явление усиления резистентности врожденной иммунной системы к реинфекции получило название обученный (тренированный) иммунитет или врожденная иммунная память. Подобное усиление функции врожденного иммунитета описано также у позвоночных, млекопитающих и у людей.

В основе обученного иммунитета лежит функциональное перепрограммирование врожденных иммунных клеток за счет активации рецепторов распознавания образов, что приводит к усиленным неспецифическим антимикробным реакциям при повторной встрече с микробами. Во время индукции обученного иммунитета клетки через столкновение с воспалительными стимулами подвергаются функциональному и транскрипционному перепрограммированию в направлении повышенной активации и развития измененных ответов на последующие стимулы. Тренированный иммунитет может индуцироваться различными инфекционными или неинфекционными агентами, а именно: LPS,  $\beta$ -глюкан, хитин, окисленный липопротеин низкой плотности (oxLDL)), а также вирусы или даже паразиты считаются мощными индукторами врожденной иммунной памяти.

Врожденные иммунные клетки – моноциты, макрофаги, дендритные клетки, НК-клетки – могут обеспечивать защиту от некоторых инфекций в моделях вакцинации независимо от лимфоцитов. В литературе описаны неспецифические защитные эффекты БЦЖ, коревой вакцины, пероральной вакцины против полиомиелита, экспериментальных вакцин – живой аттенуированной коклюшной вакцины BPZE1, пероральной живой аттенуированной вакцины *Salmonella typhi* Ty21a и других вакцин, которые связывают с тренированным иммунитетом. Установлено много фактов перекрестной защиты между инфекциями с разными патогенами. Получены данные экспериментальных исследований, которые показывают, что прайминг мышей с микробными лигандами рецепторов распознавания образов может защитить от последующей летальной инфекции.

Растущее число исследований свидетельствует о том, что эпигенетическое программирование лежит в основе врожденной иммунной толерантности. Тренированный иммунитет может также сыграть значительную роль в поддержке разных нарушений: в индукции и/или поддержании аутоиммунных и аутовоспалительных заболеваний, в возникновении разных губительных процессов, связанных с развитием атеросклероза, сахарного диабета, нейродегенеративных заболеваний.

Поскольку тренированный иммунитет является важным для защиты организма и ответов на вакцину, модуляция тренированного иммунитета – перспективное направление новых вакцинных подходов, методов лечения и терапевтических целей: потенцирования обученного иммунитета может защитить от вторичных инфекций и обратных иммунотолерантных состояний, лечения иммунодефицитов. Возможность использования силы адаптационного потенциала лимфоидного и миелоидного клеточно-опосредованного врожденного иммунитета необходимо рассматривать при разработке вакцинных адъювантов следующего поколения.

**Ключевые слова:** врожденный иммунитет, иммунологическая память, разработка вакцин.



UDC 612.017.11:615.371:001.18

### Trained Innate Immunity as the Basis for New Strategies in Vaccine Development

Yelyseyeva I. V., Babych Ye. M., Zhdamarova L. A., Belozersky V. I., Kolpak S. A.

**Abstract.** The review article deals with new possibilities of rational design of vaccines. Such possibilities are opened by improving knowledge about pathogen-host interactions and mechanisms of the immune system. During the last decade, numerous studies have led to a revision of the paradigm in immunology.

It turns out that innate immune cells can create immunological memory similar to that observed in adaptive immunity and appropriate mechanisms for the protection of lower organisms (including archaea, bacteria, invertebrates and plants), which increases their resistance to reinfection. The phenomenon of increasing the resistance of the innate immune system to re-infection was called trained immunity or innate immune memory. A similar enhancement of the function of innate immunity is also described for vertebrates, mammals, and humans.

The basis of the trained immunity is the functional reprogramming of the innate immune cells by pattern recognition receptors activating, which results in enhanced non-specific antimicrobial responses when re-encountered with the microbes. During the induction of trained immunity, due encounters with inflammatory stimuli, the cells undergo functional and transcriptional reprogramming toward increased activation and development of altered responses to subsequent stimuli.

Trained immunity can be induced by various infectious or non-infectious agents, namely: LPS,  $\beta$ -glucan, chitin, oxidized low-density lipoprotein (oxLDL), as well as viruses or even parasites are considered as potent inducers of innate immune memory. Innate immune cells (monocytes, macrophages, dendritic cells, NK cells) can provide protection against some infections in vaccination models regardless of lymphocytes. The literature describes nonspecific protective effects of BCG, measles vaccine, oral polio vaccine, and experimental vaccines, such as the live attenuated goiter's BPZE1 vaccine, the oral live attenuated Salmonella Typhi Ty21a vaccine, and other ones, the effect of which is associated with trained immunity. Many facts of cross-protection between infections with different pathogens have been accumulated.

Experimental studies have shown that priming mice with microbial ligands of pattern recognition receptors can protect against subsequent lethal infection. The data of growing body of research suggest that epigenetic reprogramming underlies innate immune tolerance.

Trained immunity can also play a significant role in supporting various disorders: induction and / or maintenance of autoimmune and auto-infectious diseases, appearance of various harmful processes that are associated with the development of atherosclerosis, diabetes, neurodegenerative diseases.

Since trained immunity is important for protecting of the human body and responses to the vaccine, trained immunity modulation is a promising direction for new vaccine approaches, therapies and therapeutic goals like: potentiation of trained immunity can protect against secondary infections and invasive immunotolerant states, and treatment of immunodeficiencies.

The possibility of using of the force of the adaptive potential of lymphoid and myeloid cell-mediated innate immunity should be considered in the development of next-generation vaccine adjuvants.

**Keywords:** innate immunity, immunological memory, development of vaccines.

*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 07.06.2019 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs04.05.017

УДК 615.832-0042-08-0018

Зайченко Г. В., Горчакова Н. О., Шумейко О. В.,  
Клименко О. В., Ходаківська О. В.СПЕКТР ФАРМАКОЛОГІЧНОЇ АКТИВНОСТІ  
МОНОКЛОНАЛЬНИХ АНТИТІЛНаціональний медичний університет імені О. О. Богомольця,  
Київ, Україна

gorchakovan@ukr.net

Принципово новий клас препаратів моноклональних антитіл був отриманий завдяки генній інженерії. Моноклональні антитіла – це білкові молекули, що розпізнають свої мішені вибірково та ефективно. За походженням моноклональні антитіла поділяють на мишині, химерні, гуманізовані, людські. Частіше їх поділяють за призначенням. Спектр застосування моноклональних антитіл широкий. Завдяки їх впровадженню підвищилася ефективність лікування захворювань, в тому числі тих, які були невиліковними. Моноклональні антитіла призначають для лікування аутоімунних та запальних захворювань (ревматизм, псоріаз), онкологічних захворювань, в тому числі пухлин та захворювань крові. Розроблені препарати моноклональних антитіл для лікування розсіяного склерозу, хвороби Альцгеймера, остеопорозу, виразкового коліту і хвороби Крона, бронхіальної астми. Моноклональні антитіла рекомендують як антидоти антикоагулянтів та гіполіпідемічні засоби. Серед імунотропних препаратів (лікування ревматизму, псоріазу) основною групою вважають інгібітори фактору некрозу пухлин альфа, такі як інфліксимаб. При захворюваннях кишечника (виразковий коліт, хвороба Крона) з успіхом призначають антагоністи інтегринів – трансмембранних білків – рецепторів, які експресуються на поверхні багатьох типів клітин, включаючи лімфоцити. Різні альфа та бета субодиниці інтегрину формують сполучення з різними функціями. З цієї групи успішно застосовують ведолізумаб. При лікуванні розсіяного склерозу поряд з інтерфероном рекомендують окрелізумаб, що здатний експресуватися на пре-В-клітинах та зрілих В-клітинах. В онкології виділяють кілька цільових мішеней до моноклональних антитіл. Однією з подібних мішеней є рецептор епідермального фактору росту 2-го типу, експресія якого спостерігається при раку молочної залози. Відомим препаратом для лікування раку молочної залози серед цільових лікарських засобів є трастузумаб (рекомбінантне гуманізоване моноклональне антитіло). Для лікування бронхіальної астми признача-

ють омалізумаб (гуманізоване моноклональне антитіло до імуноглобуліну Е). Як антидот антикоагулянту дабігатрану відомий ідаруцизумаб (фрагмент моноклонального антитіла), а як гіполіпідемічний засіб в практичну медицину був впроваджені інгібітори пропротеїнової конвертази субтилізин-кексинового типу 9 – еволокумаб та алірокумаб. Продовжується розробка нових препаратів моноклональних антитіл, особливо тих, що можуть бути компонентами радіо- та імунної терапії.

**Ключові слова:** моноклональні антитіла, походження, механізм, спектр дії, призначення.

**Зв'язок роботи з науковими планами, програмами, темами.** Представлена стаття виконана за планом наукової тематики кафедри фармакології НМУ імені О. О. Богомольця «Експериментальне обґрунтування ефективності органопротекторної дії антиоксидантів рослинного та синтетичного походження», № держ. реєстрації 0115U004156.

**Вступ.** Арсенал лікарських засобів значно розширився у зв'язку з включенням препаратів моноклональних антитіл, механізм дії яких дозволяє застосування цієї групи для лікування широкого спектру хвороб. Моноклональні антитіла – це антитіла, що виробляють імунні клітини, які належать до одного клітинного клону, тобто що походять від однієї плазматичної клітини-попередника, можуть бути вироблені майже проти будь-якого природного антигену, з яким антитіло може зв'язуватися.

Моноклональні антитіла – білкові молекули, що розпізнають свої мішені вибірково та ефективно. Перше повідомлення про терапевтичне застосування антитіл для лікування дифтерії було зроблено лауреатом Нобелівської премії з фізіології та медицини Е. Behring. Перші моноклональні антитіла отримані в 1975 році G. Kohler, C. Milstein. В 1985 році FDA (Food and Drug Administration) затвердило перший препарат моноклональних антитіл Muromonab-CD3, що був імуносупресантом і який рекомендували для пониження гострого відторгнення тканин у пацієнтів з трансплантацією органів [1, 2].

За походженням моноклональні антитіла поділяють на мишині, химерні, гуманізовані і людські антитіла. Мишині антитіла мають помірний ефект стимуляції цитотоксичності, короткий час напівжиття, так як імунна система людини швидко знищує їх, а також у них визначають низьку ефективність та безпечність. Химерні антитіла – це особливий тип терапевтичних антитіл, отриманих як комбінація генетичних інгредієнтів від людей і мишей. В цих антитілах константні домени обох ланцюгів мишей замінені константними доменами імуноглобуліну людини. Гуманізовані антитіла є на 95% людського походження. Тільки гіперваріабельні ділянки, які відповідають за комплементарну взаємодію з антигеном, мають мишаче походження. Повністю людські антитіла були отримані пізніше або з застосуванням трансгенних мишей або методом «фагового дисплею» [3-6].

Частіше моноклональні антитіла поділяють у відповідності до захворювань, які є імунозалежними, що мають багатофакторну етіологію. В терапії моноклональними антитілами застосовують препарати, які синтезовані в лабораторії, а не виробляються імунною системою людини. Як тільки антитіла надходять в організм, вони збуджують інші компоненти імунної системи та знижують активність цільових антигенів, наприклад клітини пухлин [7, 8]. Крім того, моноклональні антитіла призначають при імунозалежних станах, які мають багатофакторну етіологію.

**Моноклональні антитіла в ревматології.** Завдяки препаратам моноклональних антитіл проводять цілеспрямовану терапію лікування ревматоїдного артриту та інших аутоімунних патологій [9]. Ревматоїдний артрит характеризується персистуючим синовіітом, руйнуванням суглобів та периартикулярних тканин. У таких хворих відмічають ураження шкіри, очей, серця. В останні роки в фармакотерапію захворювань суглобів увійшли препарати моноклональних антитіл, які сприяють досягненню ремісії [10]. Однією з основних груп вважають інгібітори фактору некрозу пухлин альфа. Саме фактор некрозу пухлин альфа (ФНП $\alpha$ ) є важливим цитокіном, що приймає участь в прогресуванні запалення в синовіальній оболонці суглобу і тому інгібітори ФНП $\alpha$  рекомендують для лікування ревматоїдного артриту, псоріатичного артриту, анкілозуючого спондилоартриту. Фактор некрозу пухлин альфа з одного боку відіграє важливу роль в регуляції нормальної диференціації, росту і метаболізму різних клітин, з другого - виступає в ролі медіаторів запальних процесів при захворюваннях людини [11]. У природних умовах ФНП $\alpha$  виробляється багатьма типами клітин: активованими макрофагами, В-лімфоцитами, Т-лімфоцитами, NK-клітинами,

поліморфноядерними лейкоцитами, опасистими клітинами, а також базофілами, фібробласти та клітинним ендотелієм судин. ФНП $\alpha$  є дуже важливим плейотропним цитокіном, що регулює багато аспектів розвитку, функціонування і підтримки імунної системи. ФНП $\alpha$  експресується в якості трансмембранного білка з молекулярною масою 26 кДа – 233 амінокислоти [12, 13]. Унаслідок зв'язку TNF $\alpha$  зі специфічними рецепторами масою 55кДа та 75кДа на молекулярному рівні запускаються сигнальні каскади за участю комплексів I, IIa, IIb, IIc, що веде до активації факторів транскрипції, які регулюють активність декількох генів та спроможні кодувати синтез прозапальних цитокінів і інших медіаторів запалення та викликати загибель клітин. Рецептор TNFR1 експресується в усіх клітинах, а TNFR2 – в клітинах імунної системи, сигнальних нервових вузлах [14].

Взаємодія TNF $\alpha$  з рецепторами активує універсальний фактор транскрипції NF-kB, групу мультифункціональних клітинних сигнальних шляхів за участю мітогенактивуваних протеїнкіназ MARKs (complex 1 через TNFR1 та TNFR2) та всієї родини протеїнкіназ. Прозапальні ефекти TNF $\alpha$  забезпечуються за рахунок NF-kB регулюємих білків, таких як інтерлейкін-6, інтерлейкін-8, інтерлейкін-18, хемокіни, індукційної синтази оксиду азоту, циклооксигенази, ліпоксигенази тобто медіаторів запалення. TNF $\alpha$  індукує експресію себе через активацію NF-kB, тобто підвищення рівня експресії TNF $\alpha$  в вогнищі запалення викликає розвиток імунних реакцій [15, 16].

Одним з перших препаратів моноклональних антитіл, що призначався для лікування ревматоїдного артриту став інфліксимаб-гібридне мишино-людське моноклональне антитіло імуноглобуліну G2, яке з високою ефективністю зв'язує розчинні і трансмембранні форми фактору некрозу пухлин альфа, але не здатний нейтралізувати лімфотоксини (фактор некрозу пухлин  $\beta$ ). Особлива ефективність інфліксимабу була визначена при його одночасному застосуванні з лефлунамідом або азатіоприном [17]. Інфліксимаб пригнічує патологічні ефекти TNF $\alpha$  завдяки специфічному зв'язку і нейтралізації як вільної, так і трансмембранної TNF, а також лізису TNF-продукуючих клітин. Препарат ефективний в лікуванні серонегативних спондилоартропатій, ювенільного артриту, системного червоного вовчка та інших [18]. Відомим представником групи блокаторів TNF $\alpha$  є адаліумаб (хуміра) – рекомбінантне повністю людське моноклональне антитіло (IgG), що зв'язується з високим ступенем спорідненості і специфічності з TNF $\alpha$ , а не TNF $\beta$ . Адаліумаб є головним препаратом лікування як ревматоїдного артриту, так і інших запальних

захворювань. Препарат може блокувати ефекти TNF $\alpha$  на поверхні клітин. Перевагою адаліумабу є можливість амбулаторного призначення і ефективність при багатьох запальних захворюваннях – псоріазі, хворобі Крона та інших [19]. При всіх формах ревматоїдного артриту адаліумаб рекомендують приймати в комбінації з метотрексатом та іншими протизапальними засобами [20].

Етанерцепт займає особливе місце в історії застосування рекомбінантних білків, тому що він є першим генно-інженерним біологічним препаратом. Його головна перевага перед інфліксимабом в тому, що він повністю складається з людського білку і може призначатися в монотерапії [21]. Відомо, що в патогенезі ревматоїдного артриту грає роль як клітинна цитотоксичність за рахунок цитокінів фактору некрозу пухлин, так і гуморальна імунна відповідь за рахунок інтерлейкінів (ІЛ-4, ІЛ-6, ІЛ-10). ІЛ-6 в розвитку ревматоїдного артриту бере участь в гуморальній та імунній відповіді [22].

Тоцилізумаб (Актемра) – гуманізоване моноклональне антитіло до мембранної та розчинної форми інтерлейкіну-6, що блокує обидва сигнальні шляхи. Показана доцільність призначення тоцилізумабу в монотерапії та разом з глюкокортикоїдами. Він поступається препаратам, що пригнічують фактори некрозу пухлин альфа при лікуванні анкілозуючого спондиліту та запальних захворювань кишківника. В зв'язку з тим, з метою потенціювання його лікувального ефекту відоме сумісне застосування інфліксимабу з тоцилізумабом [23].

Наступною підгрупою моноклональних антитіл є інгібітори інтерлейкіну-2, до яких належать даклізумаб і базиликсимаб. Даклізумаб – імунодепресант, рекомбінантне антитіло IgG. Препарат специфічно зв'язується з альфа-субодиницею високоафінного рецепторного комплексу ІЛ-2, який експресується на активованих Т-клітинах, пригнічує зв'язок і біологічну активність інтерлейкіну-2 та опосередковану ІЛ-2 активацію лейкоцитів. Існує група препаратів, які впливають на В-клітини, що відіграють ключову роль в розвитку ревматоїдного артриту, псоріазу, запальних захворювань кишечника. Для пригнічення проліферації аутоімунних антитіл, цитокінів, призначають моноклональні антитіла до CD20 та CD22 антигенів, що експресуються на поверхні В-лімфоцитів. До цієї групи належить ритуксимаб, епрутузумаб.

Ритуксимаб належить до імуносупресантів, що являє химерні (мишино-людські) моноклональні антитіла до CD20 антигену, який розташований на поверхні В-клітин. Блокуюча дія ритуксимабу на проліферацію В-клітин відбувається за рахунок кількох механізмів, включаючих комплімент-залежну і антитіло-залежну клітинну цитотоксич-

ність, а також індукцію апоптозу В-лімфоцитів. Сучасно виділяють і інгібітори В-лімфоцитів (BLys) та ліганду індукуючого проліферацію цих клітин (APRIL) – беліумаб, атаціцепт. Є також інгібітори протеосом (бортезоміб).

**Моноклональні антитіла при лікуванні псоріазу.** Більшість препаратів, які призначають при ревматоїдному артриті, можна рекомендувати для лікування псоріазу. Для лікування псоріатичного артриту та псоріазу призначають Т-клітинні модулятори (алефацепт, ефалізумаб, голіумаб, інфліксимаб, етанерцепт, цертолізумаб), інгібітори інтерлейкіну 12/23 – устекінумаб [24, 25]. При псоріазі порушується функція Т-клітин, з яких найбільшу роль грають Т-хелпери І-20 та 17 типу (Th1, Th17). Активация дозрівання недиференційованих Th-клітин до форм Th1 та Th17 відбувається під впливом інтерлейкінів (ІЛ-12, ІЛ-23), які вивільнюються антигенпрезентуючими клітинами (АПК).

Устекінумаб селективно діє на цитокіни ІЛ-12, ІЛ-23. Препарат є імуноглобуліном G1, моноклональні антитіла до людського ІЛ-12p40. Після зв'язку субодиниці Р40, ІЛ-12, ІЛ-23 з устекінумабом блокується їх взаємодія з рецептором ІЛ-12 R-R-розташованому на НК-клітинах, Т-лімфоцитах. Цей зв'язок перешкоджає формуванню опосередкованих ІЛ-12 та ІЛ-23 сигналів, а також зв'язане з цим дозрівання та експансія клітин Th1 та Th17 [26]. Устекінумаб понижає індуковану ІЛ-12 та ІЛ-23 експресію клітинних поверхневих маркерів, які відповідають за міграцію, активацію, викид цитокінів, сприяють перериванню аномального цитокінового каскаду, що лежить в основі багатоцентричних клінічних випробувань. Устекінумаб при тривалому застосуванні при псоріазі і псоріатичному артриті виявив не тільки значну ефективність, але і добру переносимість. Більшість побічних реакцій, які виникали під впливом препарату, були помірними та не потребували корекції. При псоріатичному артриті і анкілозуючому спондилоартриті, можна призначати і адаліумаб як препарат першого ряду у хворих з раннім швидкопрогресуючим перебігом хвороби [27].

**Моноклональні антитіла в лікуванні остеопорозу.** В молекулярних механізмах синтезу моделювання кісток застосовують нові технології. Сигнальний шлях, що запускається лігандами рецепторів до ядерного фактору  $\kappa$ B (RANKL), лежить в основі патогенезу остеопорозу, допомагає створювати новий клас препаратів. Незважаючи на широке застосування вітаміну D3, кальцирату і інших препаратів кальцію та біфосфонатів, ці засоби не завжди володіють достатньою біодоступністю, а також при їх застосуванні відмічаються побічні явища з боку травного каналу. Моноклональні антитіла, що склали елемент таргетної терапії остеопорозу,



були першими представниками таргетних засобів, являючи високо специфічні людські антитіла до імуноглобуліну (IgG2) з високим ступенем афінітету до людського активатора ядерного фактору  $\kappa B$  (RANKL) [28-29]. RANKL-глікопротеїн, що продукується клітинами остеобластного ряду та активується Т-лімфоцитами з суперродини лігандів фактору некрозу пухлини та є головним стимулом дозрівання остеокіназ. Ендогенним розчинним рецептором-патогеном для RANKL є ORC, що може блокувати взаємодію RANKL з особистим рецептором (RANKL), пригнічувати формування зрілих багатоядерних клітин, остеокластів, порушувати процес остеогенезу, понижувати активність резорбції кісткової тканини [30].

**Моноклональні антитіла для лікування розсіяного склерозу.** Розсіяний склероз – хронічне прогресуюче захворювання центральної нервової системи. Сьогодні не припиняється розробка препаратів, що уповільнюють атрофію головного мозку, запалення, демієлінізацію, частоту загострень, прогресування інвалідності. Препаратом першого ряду залишається бета-інтерферони, в тому числі пегільовані інтерферони, глатирамера ацетат, терифлуномід. Встановлено, що препарати моноклональних антитіл можуть бути ефективними засобами лікування розсіяного склерозу, особливо при агресивному перебігу. Є відомості про успішне застосування препарату моноклональних антитіл до білку СД52, а також Т- та В-лімфоцитів. Певну ефективність має доклізумаб/гуманізоване моноклональне антитіло до альфа-субодиниць ІЛ-2, яке розташоване на лімфоцитах СД-25. Створена комбінація алектумабу з інтерфероном бета-1-альфа для підшкірного введення під назвою ребіфер. Надалі було показано, що включення в фармакотерапію моноклонального антитіла доклізумабу понижує частоту загострень розсіяного склерозу. Крім того, при цій патології визначена можливість призначення ритуксимабу [31-32].

При лікуванні розсіяного склерозу не існує методу повного одужання. В механізмі виникнення захворювання головну роль відіграють В-клітини, що можуть впливати на патогенез завдяки антигену, продукції аутоантитіл або секреції цитокінів. Білок СД2 – є антитіло, що перебуває на поверхні pre-B- клітин, зрілих В-клітин, в тому числі В-клітин пам'яті, однак він відсутній на клітинній поверхні ранніх попередників В-клітин та плазмочитів.

Окрелізумаб є гуманізованим моноклональним антитілом, яке вибірково виснажує білки СД20, що експресуються В-клітинами та зберігають здібність до відновлення В-клітин, а також існуючого клітинного імунітету [33]. В дослідженні ORATORIO окрелізумаб після прийому протягом 12-24 тижнів мав

високу ефективність щодо гальмування прогресування інвалідизації. Крім того, при застосуванні, препарат не викликав серйозних небажаних ефектів. Ефективність окрелізумабу при лікуванні прогресуючого розсіяного склерозу підтвердила його ефективність, а також те, що опосередковано В-клітинами запалення, є прямим або опосередкованим фактором нейродегенерації.

Проведено також порівняльне дослідження ефективності впливу окрелізумабу з інтерфероном бета-1 $\alpha$  при рецидивуючому розсіяному склерозу, в зв'язку з тим, що при призначенні інтерферону спостерігали клінічну та субклінічну активність захворювання з підвищенням проявів неврологічної дисфункції. Беручи до уваги те, що В-клітини мають значення в патогенезі розсіяного склерозу за рахунок презентації антигенів, був обраний окрелізумаб, що здатний експресуватися на пре-В-клітинах, зрілих В-клітинах пам'яті, а не на лімфоїдних стовбурових клітинах та пластинчатих клітинах. Окрелізумаб зв'язується з великою позаклітинною петлею СД-20 з високою афінністю та вибірково зменшував кількість СД20 експресуючих В-клітин, зберігаючи здібність до відновлення В-клітин та гуморального імунітету. Зниження кількості В-клітин досягалося за рахунок клітинних механізмів, в тому числі антитілонезалежної клітинно-опосередкованої цитотоксичності, комплементзалежної цитотоксичності та індукції апоптозу. У пацієнтів з рецидивуючим розсіяним склерозом призначення окрелізумабу було асоційовано з більш низькочастотною активністю прогресування захворювання порівняно з інтерфероном бета-1 $\alpha$  протягом 96 тижнів [34].

Досліджена ефективність, нешкідливість і переносимість наталізумабу у хворих з розсіяним склерозом. Наталізумаб (Тизабри) належить до групи рекомбінантних гуманізованих моноклональних антитіл до молекул адгезії. Механізм дії наталізумабу спрямований проти  $\alpha$ -4 ланцюга- $\beta$ 1 та  $\alpha$ -4- $\beta$ 7 інтегринів, запобігаючи зв'язку запальних клітин (Тh-лімфоцитів) з ендотеліальними клітинами та їх проникненню в паренхіму головного мозку. Крім того, одним з можливих механізмів дій наталізумабу вважають пригнічення активності ТН-1 лімфоцитів у вогнищі демієлінізації, що понижує можливість повторного запалення в них [35]. Проведена оцінка впливу наталізумабу при призначенні хворим з рецидивуючим та вторинно-прогресуючим розсіяним склерозом. Доведена його ефективність у негативних до вірусу пацієнтів, який модифікує агресивну течію розсіяного склерозу. Препарат зменшив частоту рецидивів та загострень при рецидивуючому перебігу захворювання, викликав стійкий терапевтичний ефект протягом року [36].

**Ефективність моноклональних антитіл при хворобі Альцгеймера.** Однією з патогенетичних теорій хвороби Альцгеймера є акумуляція амілоїду- $\beta$  пептиду, що веде до синаптичної дисфункції, нейродегенерації та відповідної симптоматики. Сучасні теорії щодо лікування хвороби Альцгеймера пов'язують дію препаратів саме на вміст амілоїду- $\beta$  альфа, в тому числі на активність утворюючих його ензимів – гама-секретази, бета-секретази. Існує тактика лікування хвороби Альцгеймера з застосуванням імунотерапії, а саме введення вакцини та пасивна імунізація за рахунок призначення антитіл.

Ефективність імунотерапії пов'язана з тим, що після короткотривалого введення препарату імунна відповідь може бути короткочасною або непостійною, особливо у осіб похилого віку. Вплив на перебіг захворювання в останні роки пов'язаний з амілоїдом альфа, бета та включенням інгібіторів ферментів – гама-секретази та бета-секретази, а також інгібіторів амілоїду бета агрегації. Зараз проводиться комплексний вплив на амілоїд бета, що включає активну стимуляцію імунної системи вакцинами, а також пасивну імунізацію завдяки введенню екзогенних антитіл. Перевагою активної імунотерапії є тривала наявність антитіл після короткочасного введення препарату. Імунна відповідь може бути непостійною, особливо у людей похилого віку, можливе виникнення побічних реакцій, пов'язаних з впливом на імунну систему. Дані реакції можуть бути тривалими – у 6% пацієнтів розвився менінгоенцефаліт, що пов'язаний з впливом на Т-клітини. Вакцини 2 покоління менше генерують антитіла, мають менший вплив, але у них не спостерігається дія на Т-клітини. На відміну від активної вакцинації, пасивна імунізація веде до постійного титру антитіл, дозволяючи контролювати побічні ефекти, не перериваючи лікування. Головним недоліком моноклональних антитіл є необхідність повторного введення та висока вартість. Не зважаючи на дані фактори та не завжди успішні результати мало застосування моноклональних антитіл, саме тому вони обмежено знаходять застосування в психіатрії та неврологічній клініці [37]. Не дивлячись на помилки в дослідженні впливу антитіл при хворобі Альцгеймера в зв'язку з відсутністю інших засобів для лікування, результати дослідження можна вважати надійними і запропонувати кілька препаратів моноклональних антитіл для застосування в клініці.

Бапінецумаб – гуманізований імуноглобулін, G1, антитіло протимілоїду- $\beta$ , що зв'язується з 5-N-терміналями замінників і очищує як фібрилярну, так і розчинну форму амілоїду- $\beta$ . В експериментах на трансгенних мишах було встановлено надхо-

дження бапінецумабу в мозкову тканину, накопичення його в мембранах клітин, викликаючи зв'язаний з рецептором фагоцитоз в глії осаду альфа-амілоїду. Препарат при застосуванні, був безпечний, добре сприймався хворими [38]. Соланезумаб – гуманізоване IgG антитіло зв'язувався з середнім доменом бета-амілоїду і збільшував очищення мономерів [39]. Препарат нешкідливий, легко засвоюється. Гантенедефумаб є повністю людським антитілом, зв'язується та конформує амілоїд- $\beta$  [40]. Кренезумаб був створений на IgG4 спинного хребта, щоб мінімізувати активацію Fc гама-рецепторів в мікроглії, реалізувати протизапальну дію, блокуючи фактор некрозу пухлин альфа. Кренезумаб взаємодіє з середнім доменом  $\beta$ -амілоїду [41]. Попезумаб, гуманізоване антитіло IgG2, сигналом якого є C-терміналі амілоїду – бета-40. Порівняно з IgG1, IgG2 антитіла мають меншу схильність викликати функціонування імунного ефекту [42]. BAN2401 – гуманізований IgG2, моноклональне антитіло, яке селективно зв'язує та очищує розчинні протофібрили амілоїду бета [43].

Адуканумаб – повністю людське IgG1 моноклональне антитіло, селективно реагує з агрегатами амілоїду  $\beta$ , включаючи розчинні олігомери та нерозчинні фібрили. Препарат зв'язується з N-групами залишків і змінює порядок мономерів  $\beta$ -амілоїду [44]. Дослідження відмічають ефективність препаратів моноклональних антитіл, хоча вплив цих засобів пов'язаний з індивідуальними особливостями хворих. Але у дії всіх моноклональних антитіл було відмічено пониження рівня мозкового фібрилярного амілоїду бета, особливо на ранніх стадіях хвороби Альцгеймера [45].

**Моноклональні антитіла при лікуванні виразкового коліту та хвороби Крона.** В світі відома поширеність хворих з виразковим колітом та хворобою Крона. Для лікування виразкового коліту легкого ступеня використовують стандартні схеми лікування, застосовуючи похідні 5-аміносаліцилової кислоти, сульфосалазин або месалазин і при середньому та тяжкому перебігу – кортикостероїди та будесонід. На пізніх стадіях захворювання пропонують застосовувати в комплексній терапії моноклональні антитіла до фактору некрозу пухлин альфа [46].

Хворим з виразковим колітом обох статей з перебігом середньої важкості, які перед цим отримували або не отримували базову терапію, призначали інфліксимаб в дозі 5 мг/кг протягом 6 тижнів. Клініко-ендоскопічна ремісія близько 80% спостерігалася у всіх хворих. Встановлено, що після призначення інфліксимабу спостерігався найбільш тривалий термін ремісії, що свідчить про доцільність застосування анти-фактору некрозу пухлин хворим

з середньоважким перебігом захворювання. Крім того, було проведено порівняння ефективності лікування інфліксимабом та будесонідом у хворих з неспецифічним виразковим колітом. Встановлено, що при лікуванні неспецифічного виразкового коліту середнього ступеня важкості ефективність інфліксимабу виявилась вищою, ніж у будесоніду [47].

Незважаючи на певні успіхи у лікуванні виразкового коліту та хвороби Крона при застосуванні антагоністів фактору некрозу пухлин альфа, відмітили, що більше ніж у 60% пацієнтів не було можливості індукувати або підтримати ремісію [48]. В зв'язку з цим стали перевіряти ефективність моноклональних антитіл, які впливають на інтегрильовані рецептори.

Інтегрини складаються з двох типів субодиниць: альфа і бета та пересуваються на певних В і Т-лімфоцитах. При блокуванні рецепторів відбувається інгібування міграції лімфоцитів в слизову оболонку травного каналу при запальних процесах.

Ведозулімаб (Ентівіо) являє гуманізоване моноклональне антитіло, що проявляє селективний антагонізм до інтегрилінових рецепторів  $\alpha 4\beta 7$  в травному каналі. Вважають доцільним включати ведолізумаб в комплексну фармакотерапію хворих з виразковим колітом та хворобою Крона на більш ранніх стадіях хвороби. Можливе також його застосування в комбінації з іншими видами терапії [49].

**Застосування препаратів моноклональних антитіл в офтальмології та оториноларингології.** За сучасними даними, фактору некрозу пухлин альфа належить важлива роль в патогенезі увеїтів. Дослідники встановили підвищений вміст ФНП-альфа в крові та передньокамерній рідині у пацієнтів з увеїтами [50]. При лікуванні увеїту адалімумабом (повністю гуманізоване моноклональне антитіло до ФНП-альфа) встановлений позитивний вплив на якість життя хворих з увеїтом та ювенільним артритом, підвищення фізичної активності, емоційного стану [51].

Призначення моноклональних антитіл при хронічних риносинуситах з назальним поліпозом. З цією метою в фармакотерапію риносинуситів був включений омазулізумаб. У процесі лікування встановили вплив препарату на IgE, IL 4, 5, 13. Встановлена доцільність включення препарату в схеми лікування [52].

**Моноклональні антитіла в онкології.** З початку XXI сторіччя значно збільшився об'єм знань в галузі онкології. Успішні відкриття окремих механізмів канцерогенезу методами молекулярної онкології, дозволяє онкологам використовувати новий напрям терапії – таргетний. До сучасного часу в традиційній медицині головним чином застосовува-

ли синтетичні препарати, які як правило діяли на клітинному рівні, маючи низьку специфічність до певних білкових структур.

Одним з останніх напрямків в фармакології є створення біофармацевтичних агентів, отриманих в живих організмах, які здійснюють свій вплив на регуляцію системи переважно позаклітинно. Вплив цих агентів специфічний по відношенню до певних мішеней, тому механізм дії подібних препаратів має назву «таргетний» (від англ. target – мішень). За хімічною будовою таргетні засоби поділяють: на антитіла та «малі молекули». «Малі молекули» - імунізація тварин, зазвичай мишей. Отримана нова клітина, що від В-лімфоциту взяла специфічність по відношенню до конкретної антигенної детермінанти, а від мієлоїдної – безсмертя та здатність продукувати імуноглобуліни одного класу, називається гібридом. Її можна вміщувати в організм миші, де вона перетворюється на пухлину, що продукує моноклональні антитіла, які накопичуються в асцитній рідині, або тримати в умовах культури клітин *in vitro*, напрацьовуючи потрібну кількість моноклональних антитіл. В подальшому такі моноклональні антитіла підлягають очищенню різними методами і їх застосовують або як діагностичний інструмент, або у вигляді фармпрепарату.

В останні роки досягнутий успіх в лікуванні пацієнтів зі злоякісними пухлинами завдяки розробці препаратів цілеспрямованої дії. Вважається, що мішенями таргетної терапії є молекули, які відіграють важливу роль в трансформації клітин та визначають властивість і ступінь злоякісності пухлин. Однією з подібних мішеней є рецептор епідермального фактору росту 2-го типу, експресія якого спостерігається при раку молочної залози, кишечника, стравоходу, сечового міхура [53].

Людські епідермальні рецептори зазначають аббревіатурою HER (Human Epidermal Receptor). Вони розташовані на мембранах клітин нормальних тканин і пухлин. Кількість HER-рецепторів в пухлинах перевищує їх кількість в нормальних тканинах. HER-рецептори (рецептори росткових факторів) регулюють постійну активацію сигнальних шляхів, що сприяє пухлинним клітинам вступу в нові мітотичні цикли, підвищуючи стійкість до різних впливів.

Лікувальна стратегія таргетної терапії представлена в декількох варіантах. Вона може бути спрямована на інгібування позаклітинного домена, наприклад, препаратом трастузумаб (герцептин), який являє рекомбінантні гуманізовані моноклональні антитіла (anti-HER-2-monoclonal antibodies), що з високою вибірковістю зв'язуються з позаклітинним доменом рецептору (HER-2). Вказані антитіла отримують методом генної інженерії завдяки

переносу ділянок мишиного anti\_HER-2-monoclonal antibodies у фрагмент людського IgG.

Найбільш відомим препаратом для лікування раку молочної залози серед таргетних лікарських засобів вважають трастузумаб в зв'язку з високою частотою експресії HER-2 в клітинах залози. При цьому його дію зв'язують з декількома механізмами. Отримані дані на клітинних лініях свідчать про пригнічення HER-2-залежного сигнального каскаду після зв'язування рецептору. Дія трастузумаба спрямована на позаклітинну частину рецептору HER-2. Трастузумаб запобігає гідролізу рецептору-мішені та утворенню його гіперактивного фрагменту, який має назву p95HER2. Терапевтичним ефектом вважають стимуляцію антитілозалежної клітинної цитотоксичності [54–56]. При проведенні клінічних випробувань встановлено, що підключення введення трансумабу за показниками фармакокінетики та ефективності не поступається стандартному введенню. Визначений також профіль токсичного впливу трансумабу. Незважаючи на те, що терапія метастазуючого раку молочної залози трастузумабом в комплексі з іншими хіміотерапевтичними засобами підвищила ефективність лікування, розробляються нові терапевтичні стратегії, дію яких зв'язують з іншим фрагментом позаклітинного домену HER (субдоменом 2).

Іншим варіантом позаклітинного домену є протидія димералізації HER-рецептору, головним чином HER-3(HER-dimerization inhibitor). Цей механізм – основа таргетного впливу препарату пертузумаб – гуманізованих моноклональних антитіл, які пригнічують зв'язок HER-2-рецепторів з іншими рецепторами HER-сім'ї. Пертузумаб також стимулює антитіло-залежну клітинну цитотоксичність. Зараз розроблені нові препарати цетуксимаб і палітумумаб, які призначають в комбінації з традиційною хіміотерапією для лікування метастатичного колоректального раку [57, 58].

Тривалий час клітинам пухлини надавали повну самостійність. Думали, що трансформований клон проліферує сам по собі, а всі останні елементи пухлини (строма, судини, фібробласти) є лише пасивними допоміжними компонентами. Американський вчений хірург-онколог Yudan Folkman припустив та експериментально довів, що клітини пухлини можуть сформувати клінічно розпізнаване утворення лише тоді, коли вони продукують фактори неоангіогенезу. Таким чином, формування судинної сітки пухлини відбувається не саме по собі, а за рахунок активних керуємих трансформованими клітинами біологічних процесів. Сучасно ідентифіковано десятки факторів, що провокують або інгібують ангіогенез. Розробка ангіогенних препаратів вважається одним з самих перспективних напрямків в онкології.

Одним з найбільш серйозних онкологічних захворювань є рак яєчників, що пов'язують з високою продукцією клітинами яєчників фактору росту ендотелію судин (VEGF). Саме пониження експресії VEGF асоціюють зі зменшенням тривалості життя і тому в комплексну терапію раку яєчнику включають бевацизумаб, що собою являє рекомбінантне гуманізоване моноклональне антитіло до VEGF, зв'язує і нейтралізує біологічно активну лізоформу фактору росту ендотелію. Препарат показав позитивний вплив при включенні в комплексну фармакотерапію пацієнтів з поганим прогнозом в різних клінічних ситуаціях [59–62]. Встановлена ефективність бевацизумабу при лікуванні прогресуючого метастатичного раку товстого кишечника при метастатичному колоректальному раці. Застосування бевацизумабу пов'язане з розвитком напрямку застосування препаратів, які блокують неоангіогенез в пухлинах.

Саме в регуляції переходу анаваскулярної фази росту пухлин в васкулярну велике значення має фактор росту ендотелію судин (VEGF), який також підвищує проникність стінки капілярів та сприяє розповсюдженню пухлини через кровоносні та лімфатичні судини. Особливо ефективно застосування бевацизумабу зі стандартним режимом хіміотерапії – оксиплатин [63]. Був встановлений позитивний ефект сполучення бевацизумабу з різними режимами хіміотерапії, які призначали при лікуванні хворих раком яєчників, недрібноклітинним раком легень, прогресуючим колоректальним раком [53].

В таргетній терапії також можливий безпосередній вплив на внутрішньоклітинний тирозинкіназний домен рецептору HER-2 завдяки застосуванню препарату лапатиніб (тайверб). Цей пероральний препарат - подвійний інгібітор тирозинкіназних рецепторів HER1/HER2. Він блокує активацію рецептору, перериваючи передачу сигналів всередину клітини. Попередження активації обох рецепторів дає можливість ефективного застосування препарату при HER-2 пухлинах, резистентних до трастузумабу (герпентину). Більш повними препаратами є інгібітори PARP-білку, що бере участь в процесах відновлення пошкодженої ДНК і є дуже активним в пухлинних клітинах. Блокада PARP-білку запускає так звану запрограмовану смерть клітин (апоптоз). Препарати даної групи (ініпариб, олапариб, веліпариб) необхідно призначати у випадках, коли внаслідок змін (мутації генів BRCA-1, BRCA-2) пухлина молочної залози не має всіх трьох видів головних рецепторів (HER-2, ER, PR).

Призначення молекулярно-генетичного тестування відкриває новий етап. Не так давно з'явилась унікальна технологія – повногеномне сканування. Воно дозволяє виявити аномалії, що



містить пухлина. Такі тести проводять в рамках дослідження. Однак планується, що повногеномне сканування ввійде в практику через 3–5 років. Це значною мірою допоможе лікарям підбирати індивідуальне лікування кожного пацієнта. Коли в пухлинній товстій кишці є нестандартна мутація, то в процесі лікування цей хворий отримує нестандартне лікування, в залежності від типу мутації, а не від органу, який уражений раком.

Вважають, що подібний підхід буде проривом десятиріччя, як у свій час відбулася розробка таргетних препаратів. Лімфома Ходжкіна є однією з злоякісних утворень, що вважають курабельним. Особливу увагу звертають на препарати, які посилюють через сигнальні шляхи вплив на фактор некрозу пухлин альфа. РД-1 є рецептором, що бере участь в негативній регуляції імунної відповіді шляхом пригнічення активації Т-лімфоцитів. Цей рецептор експресується Т і В-лімфоцитами. Ніволумаб та рембролізумаб – моноклональні антитіла, що зв'язуються за РД-1 рецепторами на Т-клітинах і переривають негативний сигнал, індукований РД1-лігандами, РД1/РЮ1,2 для відновлення пропущеної активності клітин.

В практиці широко застосовують комбінації з брентуксимабом. Відомі комбінації з інгібіторами В-клітинного рецептора ібрутиніб та інші комбінації – лепалідомід, інтілілумаб [64].

На сьогодні прогрес в лікуванні раку підтверджують цифри статистики, адже 30% захворювань виліковують повністю. Значно поліпшилися результати лікування хворих з розповсюдженням пухлинним процесом. За останні 20 років тривалість життя хворих з метастатичним раком товстої кишки збільшилася в середньому в 4 рази. Подібні тенденції спостерігаються для цілого ряду новоутворень. У результаті кожен другий хворий раком встигає дожити до другої «природної» смерті. Онкологічні захворювання, навіть коли не лікуються повністю, можуть стати хронічними, такі як цукровий діабет, артеріальна гіпертензія, ішемічна хвороба серця, тобто ті, які не потрібно контролювати, але з якими можна жити. З розвитком молекулярної онкології принципово змінився підхід до розробки нових засобів протипухлинної терапії. В якості мішеней виділили молекули, які є специфічними для клітин пухлин та які беруть участь в процесі підтримки злоякісного режиму. Розробка інгібіторів цих мішеней прийняла цілеспрямований, загальноприйнятний характер.

Завдяки інтенсивному дослідженні за останні 15 років в клінічну практику були впроваджені більше двох десятків специфічних молекулярних інгібіторів. Ще більше сотні таргетних препаратів сучасно проходять різні стадії клінічних випробувань,

продовжується розробка нових препаратів моноклональних антитіл. В експериментах доказана ефективність препаратів моноклональних антитіл проти збудників мікозів, паракондіомікозів.

Розробляються нові препарати моноклональних антитіл. Цікавим вважається створення препаратів для лікування на підставі моноклональних тіл до кальцитоніну. В експерименті на щурах встановлена ефективність комбінації моноклональних антитіл до конексину-43, темозинаміду в сполученні з гамма-опроміненням при гліомі. Відмічено гальмування росту пухлин різної локалізації та збільшення виживаності тварин [65–68].

**Моноклональні антитіла в якості антидотів до нових пероральних антикоагулянтів.** У зв'язку з широким впровадженням нових антикоагулянтів, таких як дабігатран, ривароксабан, апіксабан, едоксабан, в післяопераційному періоді хворим з венозною тромбоемболією, фібриляцією передсердь, а також можливістю розвитку кровотеч, з'явилася необхідність у застосуванні антидотів до цих лікарських засобів [69].

Одним з перших був досліджений специфічний антидот до прямого інгібітору тромбіну дабігатрану під назвою ідаруцизумаб. Ідаруцизумаб є фрагменти моноклонального антитіла (Fab), що зв'язує дабігатрин в 350 разів сильніше, ніж дабігатран зв'язується з тромбіном. При цьому антидот зв'язується з вільним та тромбін-зв'язаним дабігатраном. Ідаруцизумаб незворотно зв'язує метаболіти дабігатрану – глюкуромід, ідаруцизумаб. Ідаруцизумаб не має тромбіноподібної дії, не зв'язується V, VII, XIII факторами згортання, фібриногеном, фактором фон Вілебранту, протейном С та протеаз-активуваним рецептором. Він не впливає на згортання крові і функцію тромбоцитів [70–73]. Сучасно ідаруцизумаб схвалений для застосування в клінічній практиці США і ЄС як специфічний препарат, який нейтралізує антикоагулянтну дію дабігатрану. При передозуванні прямих інгібіторів Х-а фактору (фондапаринуксу та низькомолекулярних гепаринів) призначають андексанет альфа (аннекса), що являє собою неактивний модифікований людський Х-а фактор і безпосередньо блокує дію прямих коагулянтів. Андексат альфа також блокує здібність непрямих інгібіторів Х-а фактору зв'язуватися з антитромбіном III і нівелює їх антикоагулянтний ефект. Механізм антидотної дії андексанету альфа пов'язаний з тим, що молекула андексанету альфа являє молекулу каталітично неактивного модифікованого людського рекомбінантного Х-а фактору, в якому в каталітичному центрі амінокислота серії замінена на аланін і тому втрачає здібність розщеплювати протромбін: крім того, у андексанету альфа видалена ділянка, що містить GLA-домени, без



яких модифікований X-а фактор не може зв'язатися, вбудовуватися в протромбіновий комплекс та мати прокоагулянтну дію. Білок також додатково може бути модифікований для пониження імуногенності. Андексанет альфа також блокує активність інгібітору тканинного активатору фібриногену і підвищує рівень протромбіну 1,2, комплексу тромбін-антитромбін, Д-димеру [74].

**Моноклональні антитіла в нефрологічній практиці.** В нефрології стали застосовувати перше химерне моноклональне антитіло проти CD20 при вовчаночному нефриті з 2010 року. Найкращі показники лікування відмічені у хворих зі зниженим мембрано-проліферативним вовчаночним нефритом, що свідчить про можливість застосування препарату при важких рефрактерних випадках вовчаночного нефриту [76]. Ритуксимаб також застосовували при мембранозній нефропатії, що вело до зменшення протеїнурії і поліпшенню імунопатологічних змін.

Саме мембранозна нефропатія є провідною причиною нефротичного синдрому та характеризується відкладанням імунних комплексів в субепітеліальному просторі клубочків, що веде до потовщення їх базальної мембрани. При виникненні нефротичного синдроліну лікування ритуксимабом було успішним [77]. Ритуксимаб також був ефективним у значній частині пацієнтів з стероїдорезистентним та стероїдозалежним нефрологічним синдромом [78].

Ритуксимаб також призначають при трансплантації нирок для зниження анти АВО або антитіл до HLA (Human leucocyte antigen) і запобігання гострого опосередкованого антитілами відторгнення та після-трансплантаційного лімфопроліферативного захворювання [79].

Ритуксимаб був першим моноклональним антитілом проти CD20. Рецептор CD20 визначений на поверхні В-клітин та на стадії пре-В-клітин, не експресується в інших тканинах та не визначається на В-клітинах після їх диференціювання. CD20 грає роль в переносі  $\text{Ca}^{2+}$  через плазматичну мембрану, підтримуючи внутрішньоклітинну концентрацію  $\text{Ca}^{2+}$ , що веде до активації В-клітин. Тому механізм дії ритуксимабу пояснюють його взаємодією з рецептором CD20 та елімінацією В-клітин. Це може реалізуватися за рахунок комплементозалежної та антитіло залежної клітинної токсичності, а також індукції апоптозу [80-82].

Буросуамаб, що являє людське моноклональне антитіло, призначається для лікування генетичного захворювання X-зв'язаної гіпофосфатемії (XLH). У пацієнтів з XLH є мутація гену PHEX, який являє фосфатрегулюючий ген з гомологією до ендонуклеази на X-хромосомі. У цих пацієнтів змінена сис-

тема контролю за фосфатом, що веде до підвищення екскреції фосфатів та хронічного виснаження фосфату нирки, гіпофосфатемії та дефекту кісткової мінералізації, яка проявляється як рахіт, остеомалія. Моноклональні антитіла препарату буросуамаб впливають на фактор росту фібробластів 23 (FGF-23), що знижує рівень фосфатів в нирці шляхом ниркової екскреції. Інгібування надмірної активності FGF23 сприяє збільшенню тубулярної реабсорбції фосфатів та підвищенню концентрації 1,25-гідроксिवітаміну Д в сироватці. При захворюваннях нирок, які виникають у хворих з ревматоїдним артритом, що пов'язані з вторинним амілоїдозом, гломерулонефритом, васкулітом ниркових судин або ускладненнями лікарської терапії, призначають антагоністи фактору некрозу пухлин альфа (TNF $\alpha$ ).

Адаліумаб (Хуміра) являє повністю людські моноклональні тіла та інфліксимаб (ремікейд) – химерні моноклональні антитіла, володіють ефективністю при гломерулонефриті у хворих з ревматоїдним артритом. Препарати стабілізують функцію нирок, зменшують протеїнурію у хворих з стероїдним фокально-сегментарним гломерулосклерозом [83]. Хворим з гломерулонефритом призначають препарат абатацепт (оренція), що є розчинним білком людини, який складається з позаклітинного домену CTLA4 (cytotoxic T-lymphocyte Ag4), який пов'язаний з модифікованим Fe-фрагментом людського IgG. Абатацепт блокує стимуляцію Т-клітин шляхом зв'язку з CD80/CD86, інгібує наступні імунні ефекторні механізми (прозапальні цитокіни, аутоантитіла). Селективна інгібіція Т-лімфоцитів веде до блоку синтезу прозапальних цитокінів, які здатні до імуногенезу результати призначення абатацепт при фокально-сегментарному гломерулосклерозі [84].

Фрезоліумаб (людські моноклональні антитіла) призначають для лікування фокально-сегментарного гломерулосклерозу, раку (рак нирки, меланома), ідіопатично легеневого фіброзу. Препарат нейтралізує з ізоформи трансформуючого фактору росту бета (TGF- $\beta$ ), а самі TGF- $\beta$ 1, TGF- $\beta$ 2, TGF- $\beta$ 3, які модулюють проліферацію, диференціацію, апоптоз, адгезію та міграцію різних типів клітин. Вважають, що застосування фрезоліумабу має захисний вплив при фокально-сегментарному гломерулосклерозі на функцію нирок [85]. Епратуумаб (гуманізоване моноклональне антитіло), спрямоване проти CD22, як присутні на материнських В-клітинах. Препарат веде до значного пониження кількості В-клітин. Ці антитіла застосовують при системному червоному вовчаку, коли пошкоджуються нирки, що пов'язано з акумуляцією гломерулярних імунних комплексів, які уражають гломерули та нирковий тубулоінтерстиціум.

Застосування препарату зупиняє хронічне рубцювання паренхіми нирки [86].

Екулізумаб являє собою гуманізоване моноклональне антитіло Ig2/4 каналу. Механізм дії цього засобу пов'язують з інгібуванням розщеплення C5 до C5a та C5b, утворюючи комплекс термінального комплекменту C5b-9, що веде до блокування комплементозалежного клітинного лізису. Препарат застосовують для лікування атипічного уремичного синдрому, який є однією з тромботичних мікроангіопатій, пов'язаний з генетичними дефектами, невірною регуляцією системи комплекменту [87].

**Моноклональні антитіла як гіполіпідемічні засоби.** Незважаючи на широке призначення гіполіпідемічних засобів групи статинів останніх поколінь для поліпшення рівня холестерину ЛПНЩ та профілактика серцево-судинних захворювань, ці хвороби залишаються провідною причиною смерті в усіх країнах світу. Розробка інноваційних біотехнологічних препаратів на основі гуманізованих антитіл відкрило нову еру лікування атеросклерозу і застосування гіполіпідемічної терапії [88]. Відомо, що однією з перспективних мішеней для впливу на холестерин ліпопротеїдів низької щільності може служити протеїнова конвертаза субтилізин-кексинового типу 9 (PCSK9). Цей фермент синтезується в печінці, нирках, тонкому кишківнику та відіграє значну роль в деградації рецептора ліпопротеїдів низької щільності в печінці. Висока специфічність антитіл дозволила прогнозувати їх ефекти. Були отримані повністю гуманізовані людські антитіла специфічні до PCSK9. Гіполіпідемічний ефект цих засобів (пониження рівня ХСЛПНЩ на 60% від висхідного рівня) здійснювався через утворення імунного комплексу з циркулюючого в плазмі молекулою PCSK9, що запобігає утворенню комплексу з рецептором ЛПНЩ.

Роль протеїнквертази субтилізину кексину 9 типу була стверджена кількома відкриттями. Першим було встановлення того, що гетерозиготні форми специфічних місенс-мутацій PCSK9 викликають аутомно-домінантну гіперхолестеринемію. Надалі показали, що надмірна експресія PCSK9 у лінії мишей викликає аутомно-домінантну гіперхолестеринемію з клітинами гепатоми людини приводила до пониження вмісту рецепторів до ЛПНЩ. Надлишок PCSK9 не впливав на синтез рецепторів до ЛПНЩ, але викликав різке зменшення деградації зрілих рецепторів до ЛПНЩ та попереднику рецептору до ЛПНЩ. Крім того, встановлено, що рекомбінантний PCSK9 людини, що був введений внутрішньовенно мишам або експресований в печінці мишей, знижує рівень рецепторів до кількох позапечінкових тканин, в тому числі кісткової тканини, нирок, найбільше легенів [89].

Призначення препарату вело до наступного підвищення кількості функціонуючих рецепторів ЛПНЩ. Завдяки більш благоїдному профілю безпечності препарат на основі повністю гуманізованих моноклональних антитіл (еволюкумаб та алірокумаб) впроваджено в клінічну практику. Еволюкумаб був ефективний у хворих з гомо- та гетерозиготною формами гіперхолестеринемії, його прийом призводить до регресії атеросклеротичної бляшки. Прийом еволюкумабу встановив, що тривалий гіполіпідемічний ефект препарату не став слабшим, не асоціювався з ризиком розвитку ускладнень, не порушував нейрокогнітивну функцію [90-91]. Гіполіпідемічний ефект алірокумабу був співставлений з ефектом еволюкумабу. Алірокумаб приймають зі статинами та езетимібом. Алірокумаб стійко на 61% знижує рівень холестерину ЛПНЩ, ризик серцево-судинних ускладнень на 48% [92, 93]. Більш новим препаратом є евінакумаб, який ще досліджується. Призначення алірокумабу в дозі 150 мг/гр. на добу пацієнтам з гетерозиготною сімейною гіперхолестеринемією або без неї з рівнем холестерину ЛПНЩ більше 100 мг/мл на фоні монотерапії статинами або в комбінації з езетимібом в дозі 150 мг 1 раз на 2 тижні привело до пониження рівня холестерину ЛПНЩ на 69,6% через 12 тижнів, порівняно з групою плацебо (5,7%) [94].

**Моноклональні антитіла при біологічній терапії бронхіальної астми.** При тяжкій бронхіальній астмі рекомендована комбінована фармакотерапія, в тому числі з включенням біологічних препаратів, зокрема гуманізованих моноклональних антитіл до імуноглобуліну Е (омалізумаб) і гуманізованих моноклональних антитіл до інтерлейкіну 5 (менолізумаб і реслізумаб). Омалізумаб був першим біологічним препаратом, рекомендованим для лікування тяжкої алергічної бронхіальної астми, обумовленої дією імуноглобуліну Е. Це гуманізоване моноклональне антитіло до FeeRI-зв'язуючого домену людських IgE. Селективно зв'язуючись з вільними молекулами IgE, омалізумаб перешкоджає їх об'єднанню зі специфічними рецепторами, передусім високо афінними рецепторами (FeeRI) на тучних клітинах, базофілах, лейкоцитах. Це веде до пригнічення експресії вказаних рецепторів на клітинах і зрештою до зниження експресії медіаторів алергічного запалення та його редукції [95]. Меполізумаб – препарат гуманізованих моноклональних антитіл до інтерлейкіну-5, який селективно інгібує еозинофільне запалення, редукує кількість еозинофілів, як у мокротинні, так і в крові, зв'язуючись з ІЛ-5, меполізумаб перешкоджає його взаємодії з рецептором ІЛ-5R, тим самим блокуючи ефекти ІЛ-5, незважаючи на зменшення еозинофілів в мокротинні і крові, не було виявлено

значущого ефекту препарату на перебіг бронхіальної астми. Але у подальшому дослідженні встановили позитивний ефект меполізумабу на перебіг бронхіальної астми, оцінивши стероїд-спаринговий ефект меполізумабу у хворих з підвищеним рівнем еозинофілів у мокротинні, незважаючи на лікування преднізолоном та інгаляційними кортикостероїдами.

Реслізумаб також препарат моноклональних гуманізованих антитіл до ІЛ-5-індукованій активації еозинофілів. Порівняно з групою плацебо реалізумаб значно покращував функцію легенів та викликав тенденцію до покращення контролю бронхіальної астми. Ці ефекти більш виражені у хворих бронхіальною астмою з назальними поліпами, при яких еозинофільне запалення більш значуще.

Бепралізумаб – гуманізоване моноклональне антитіло проти рецептору ІЛ-5R $\alpha$ , тобто його специфічного  $\alpha$ -ланцюга. Клінічне дослідження показало значуще зниження рівня еозинофілів у мокротинні та слизовій оболонці дихальних шляхів, кістковому мозку й периферичній крові.

Лебрикізумаб – гуманізоване моноклональне тіло класу IgG4 до ІЛ-13. Цей інтерлейкін впливає на різні клітини, в тому числі епітеліальні, сприяючи секреції ними матриксних протеїнів, одним з яких є періостин. Він стимулює епітеліальні клітини і фіброblastи, знижує еластичність бронхіального епітелію, сприяє ремоделюванню дихальних шляхів.

Тралокінумаб – препарати моноклональних антитіл до ІЛ-13, що належить до IgG4, які здатні пригнічувати еозинофілію дихальних шляхів, покращувати функцію легенів.

Дупілумаб – препарат повністю людських моноклональних антитіл до  $\alpha$ -субодиниці ІЛ-4 рецептора, здатних блокувати активність ІЛ-4, ІЛ-13. Незважаючи на застосування інгаляційних глікокортикоїдів та бета-адrenoблокаторів у хворих з підвищеним рівнем еозинофілів в крові і мокротинні завдяки застосуванню дупілумабу виявлено виражене зниження частоти загострень та сприятливий профіль безпечності препарату.

**Заключення.** Таким чином, завдяки досягненням генної інженерії був отриманий новий клас препаратів моноклональних антитіл. Ці препарати сприяли розробці схем лікування аутоімунних, онкологічних захворювань. Моноклональні антитіла стали застосовувати при розсіяному склерозі, хворобі Альцгеймера, в кардіологічній, гастроентерологічній клініках, що підвищило ефективність лікування. Продовжується розробка нових препаратів моноклональних антитіл, особливо тих, що можна призначити як елемент радіо- та імунотерапії [96].

**Перспективи подальших досліджень.** Збір відомостей про препарати антитіл з протимікробним, протигрибковим, протипротозойним ефектом.

## References

1. Nelson AL, Dhimolea E, Reichert JM. Development trends for human monoclonal antibody therapeutics. *Nature reviews drug discovery*. 2010; 9(10): 767-74. PMID: 20811384. DOI:10.1038/nrd3229
2. Mel'nik AA. Primenenie immunobiologicheskikh lekarstvennykh preparatov na osnove monoklona'nykh antitel v nevrologicheskoy praktike. *Pochki*. 2018; 7(3): 224-36. [Russian]
3. Bernett MJ, Karki S, Moore GL, Leung IW, Chen H, Pong E, Desjarlais JR. Engineering fully human monoclonal antibodies from murine variable regions. *Journal of molecular biology*. 2010; 396(5): 1474-90. PMID: 20045416. DOI: 10.1016/j.jmb.2009.12.046
4. Lin W, Kurosawa K, Murayama A, Kagaya E, Ohta K. B-cell display-based one-step method to generate chimeric human IgG monoclonal antibodies. *Nucleic acids research*. 2010; 39(3): e14. PMID: 21062829. PMCID: PMC3035438. DOI: 10.1093/nar/gkq1122
5. Harding FA, Stickler MM, Razo J, DuBridge R. The immunogenicity of humanized and fully human antibodies: residual immunogenicity resides in the CDR regions. *MAbs*. 2010; 2(3): 256-65. PMID: 20400861. PMCID: PMC2881252. DOI: 10.4161/mabs.2.3.11641
6. Steinitz M. Production of human monoclonal antibodies by the Epstein–Barr virus method. *Human MAbs*. 2014; 1060: 111-22. PMID: 24037838. DOI: 10.1007/978-1-62703-586-6\_6
7. Baselga J, Cortés J, Kim SB, Im SA, Hegg R, Im YH, Clark, E. Pertuzumab plus trastuzumab plus docetaxel for metastatic breast cancer. *New England Journal of Medicine*. 2014; 366(2): 109-19. PMID: 22149875. PMCID: PMC5705202. DOI: 10.1056/NEJMoa1113216
8. Rolfo C, Sortino G, Smits E, Passiglia F, Bronte G, Castiglia M, Raez L. Immunotherapy: is a minor god yet in the pantheon of treatments for lung cancer?. *Expert review of anticancer therapy*. 2014; 14(10): 1173-87. PMID: 25148289. DOI: 10.1586/14737140.2014.952287
9. Gorchakova NA, Savchenko NV, Shumejko EV, Shumejko IV. *Preparaty monoklona'nykh antitel v medicinskoj praktike: spektr primeneniya. Farmakologiya i farmakoterapiya: itogi i perspektivy*. Monografiya. 2014: 13-29. [Russian]
10. Kovalenko VN, Golovach IJu, Bortkevich OP. Sovremennye misheni dlja celevoj terapii revmatoidnogo artrita: ot monoklona'nykh antitel do blokatorov signal'nykh molekul. *Ukrainskij revmatologicheskij zhurnal*. 2012; 49(3): 5-14. [Russian]
11. Kalliolias GD, Ivashkiv LB. TNF biology, pathogenic mechanisms and emerging therapeutic strategies. *Nature Reviews Rheumatology*. 2016; 12(1): 49. MID: 26656660. PMCID: PMC4809675. DOI: 10.1038/nrrheum.2015.169

12. Voronina EV, Lobanova NV, Jahin IR, Romanova NA, Seregin JuA. Rol' faktora nekroza opuholey-al'fa v immunopato-geneze zabojevanij razlichnoj jetiologii i ego znachimost' v razvitii anticitokinovoj terapii monoklonal'nymi antitelami. *Medicinskaja immunologija*. 2018; 20(6): 797-806. [Russian] doi: 10.15789/1563-0625-2018-6-797-806
13. Karateev DE, Luchihina EL. Sovremennye principy lechenija revmatoidnogo artrita: akcent na rannjuju agressivnuju terapiju. *Jeffektivnaja farmakoterapija*. 2011; 37: 12-7. [Russian]
14. Baranovskij AJu, Marchenko NV, Mitel'glik UA, Rajhel'son KL. Rol' faktora nekroza opuholi al'fa v razvitii autoimmun-noj patologii pecheni: nereshennaja problema. *Prakticheskaja medicina*. 2014; 1(77): 15-9. [Russian]
15. Monaco C, Nanchahal J, Taylor P, Feldmann M. Anti-TNF therapy: past, present and future. *International immunol-ogy*. 2014; 27(1): 55-62. PMID: 25411043. PMCID: PMC4279876. DOI: 10.1093/intimm/dxu102
16. Smolen JS, Emery P. Infliximab: 12 years of experience. *Arthritis research & therapy*. 2011; 13(1): S1-2. PMID: 21624181. PMCID: PMC3123963. DOI: 10.1186/1478-6354-13-S1-S2
17. Perdriger A, Mariette X, Kuntz JL, Brocq O, Kara-Terki R, Le Loet X, Combe B. Safety of infliximab used in combination with leflunomide or azathioprine in daily clinical practice. *The Journal of rheumatology*. 2006; 33(5): 865-9. PMID: 16652418
18. Katsicas MM, Russo R. Biologic agents in juvenile spondyloarthropathies. *Pediatric Rheumatology*. 2016; 14(1): 1-8. doi: 10.1186/s12969-016-0076-6
19. Jaffe GJ, Dick AD, Brézín AP, Nguyen QD, Thorne JE, Kestelyn P, Chu DS, et al. Adalimumab in patients with active noninfectious uveitis. *New England Journal of Medicine*. 2016; 375(10): 932-43. PMID: 27602665. DOI: 10.1056/NEJMoa1509852
20. Nasonov EL. Perspektivy primenenija polnost'ju chelovecheskih monoklonal'nyh antitel k faktoru nekroza opuholi (adalimumaba) pri revmatoidnom artrite. *Klinicheskaja farmakologija i terapija*. 2007; 16(1): 71-4. [Russian] doi: 10.14412/1995-4484-2008-701
21. Jagudina RI, Zinchuk IJu, Kulikov AJu. Farmakojeekonomicheskij analiz primenenija genno-inzhenernyh biologicheskikh preparatov pri juvenil'nom revmatoidnom artrite. *Farmakojeekonomika. Sovremennaja farmakojeekonomika i farmako-jepidemiologija*. 2011; 4(1): 18-23. [Russian]
22. Shuba NM, Voronova TD, Sugak OI. Opyt primenenija monoterapii tocilizumabom i metilprednizolonom u bol'nyh revmatoidnym artritom (klinicheskie sluchai). *Ukrains'kij revmatologichnij zhurnal*. 2015; 3: 25-30. [Russian]
23. Dougados M, Kissel K, Sheeran T, Tak PP, Conaghan PG, Mola EM, Bernasconi C, et al. Adding tocilizumab or switching to tocilizumab monotherapy in methotrexate inadequate responders: 24-week symptomatic and structural results of a 2-year randomised controlled strategy trial in rheumatoid arthritis (ACT-RAY). *Annals of the rheumatic diseases*. 2013; 72(1): 43-50. PMID: 22562983. PMCID: PMC3551223. DOI:10.1136/annrheumdis-2011-201282
24. Weger W. Current status and new developments in the treatment of psoriasis and psoriatic arthritis with biological agents. *British journal of pharmacology*. 2010; 160(4): 810-20. PMID: 20590580. PMCID: PMC2935988. DOI: 10.1111/j.1476-5381.2010.00702.x
25. Korsakova JuL. Perspektivy primenenija novogo preparata ustekinumaba v terapii psoriaza i psoriaticheskogo artrita. *Doktor. Ru*. 2013; 6: 62-9. [Russian]
26. Gottlieb A, Menter A, Mendelsohn A, Shen YK, Li S, Guzzo C, Kavanaugh A. Ustekinumab, a human interleukin 12/23 monoclonal antibody, for psoriatic arthritis: randomised, double-blind, placebo-controlled, crossover trial. *The Lancet*. 2009; 373(9664): 633-40. PMID: 19217154. DOI: 10.1016/S0140-6736(09)60140-9
27. Leonardi CL, Kimball AB, Papp KA, Yeilding N, Guzzo C, Wang Y. Efficacy and safety of ustekinumab, a human inter-leukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis: 76-week results from a randomised, double-blind, pla-cebo-controlled trial (PHOENIX 1). *The Lancet*. 2008; 371(9625): 1665-74. PMID: 18486739. DOI: 10.1016/S0140-6736(08)60725-4
28. Golovach IJu. Novaja cel' targetnoj terapii osteoporoza—ingibitor RANKL denosumab. *Ukrains'kij revmatologichnij zhurnal*. 2013; 1: 12-20. [Russian]
29. Skripnikova IA, Kosmatova OV, Oganov RG. Innovacionnye metody lechenija osteoporoza: inhibitory RANKL. *Pro-filakticheskaja medicina*. 2011; 14(2): 23-30. [Russian] doi: 10.14341/osteo2011223-26
30. Sagalovski S, Kunce P, Shenert M. Rol' citokinovoj sistemy RANKL-RANK-OPG i katepsina K v patogeneze osteo-poroza: dostizhenija i perspektivy v lechenii zabojevanija. *Klinicist*. 2012; 2: 9-16. [Russian]
31. Stoljarov ID, Petrov AM, Gorohova TV. Teriflunomid v terapii remittirujushhego rassejannogo skleroza: jeffektivnost' i bezopasnost'. *Nevrologicheskij zhurnal*. 2013; 18(2): 48-51. [Russian]
32. Shmidt TE. Novye dannye po jepidemiologii, patogenezu i klinike rassejannogo skleroza (po materialam 28-go kon-gressa ECTRIMS—Evropejskogo komiteta po issledovaniju i lecheniju rassejannogo skleroza, Lion, 2012). *Nev-rologicheskij zhurnal*. 2013; 18(1): 48-55. [Russian]
33. Montalban X, Hauser SL, Kappos L, Arnold DL, Bar-Or A, Comi G, Lublin F, et al. Ocrelizumab versus placebo in pri-mary progressive multiple sclerosis. *New England Journal of Medicine*. 2017; 376(3): 209-20. PMID: 28002688. DOI: 10.1056/NEJMoa1606468
34. Hauser SL, Bar-Or A, Comi G, Giovannoni G, Hartung HP, Hemmer B, Traboulsee A, et al. Ocrelizumab versus inter-feron beta-1a in relapsing multiple sclerosis. *New England Journal of Medicine*. 2017; 376(3): 221-34. PMID: 28002679. DOI: 10.1056/NEJMoa1601277



35. Stüve O, Gold R, Chan A, Mix E, Zettl U, Kieseier BC.  $\alpha$ 4-Integrin antagonism with natalizumab. *Journal of neurology*. 2008; 255(6): 58-65. doi: 10.1007/s00415-008-6011-0
36. Vorob'eva A, Simaniv T, Zaharova M, Zavalishin I, Peresedova AV. Opyt primeneniya natalizumaba (Tizabri) v Nauchnom centre nevrologii. *Jeftektivnaja farmakoterapija*. 2014; 52: 4-11. [Russian]
37. Van Dyck CH. Anti-amyloid- $\beta$  monoclonal antibodies for Alzheimer's disease: pitfalls and promise. *Biological psychiatry*. 2018; 83(4): 311-9. PMID: 28967385. PMCID: PMC5767539. DOI: 10.1016/j.biopsych.2017.08.010
38. Black RS, Sperling RA, Safirstein B, Motter RN, Pallay A, Nichols A, et al. A single ascending dose study of bapineuzumab in patients with Alzheimer disease. *Alzheimer disease and associated disorders*, 2010; 24(2): 198-203. PMID: 20505438. PMCID: PMC3715117. DOI: 10.1097/WAD.0b013e3181c53b00
39. Siemers ER, Sundell KL, Carlson C, Case M, Sethuraman G, Liu-Seifert H, et al. Phase 3 solanezumab trials: secondary outcomes in mild Alzheimer's disease patients. *Alzheimer's & Dementia*. 2016; 12(2): 110-20. doi: 10.1016/j.jalz.2015.06.1893
40. Bohrmann B, Baumann K, Benz J, Gerber F, Huber W, Knoflach F, et al. Gantenerumab: a novel human anti-A $\beta$  antibody demonstrates sustained cerebral amyloid- $\beta$  binding and elicits cell-mediated removal of human amyloid- $\beta$ . *Journal of Alzheimer's Disease*. 2012; 28(1): 49-69. PMID: 21955818. DOI: 10.3233/JAD-2011-110977
41. Adolfsson O, Pihlgren M, Toni N, Varisco Y, Buccarello AL, Antonello K, et al. An effector-reduced anti- $\beta$ -amyloid (A $\beta$ ) antibody with unique a $\beta$  binding properties promotes neuroprotection and glial engulfment of A $\beta$ . *Journal of Neuroscience*. 2012; 32(28): 9677-89. PMID: 22787053. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.4742-11.2012
42. Burstein AH, Zhao Q, Ross J, Styren S, Landen JW, Ma WW, et al. Safety and pharmacology of ponezumab (PF-04360365) after a single 10-minute intravenous infusion in subjects with mild to moderate Alzheimer disease. *Clinical neuropharmacology*. 2013; 36(1): 8-13. PMID: 23334069. DOI: 10.1097/WNF.0b013e318279bcfa
43. Lannfelt L, Möller C, Basun H, Osswald G, Sehlin D, Satlin A, et al. Perspectives on future Alzheimer therapies: amyloid- $\beta$  protofibrils-a new target for immunotherapy with BAN2401 in Alzheimer's disease. *Alzheimer's research & therapy*. 2014; 6(2): 16-8. PMID: 25031633. PMCID: PMC4054967. DOI: 10.1186/alzrt246
44. Sevigny J, Chiao P, Bussière T, Weinreb PH, Williams L, Maier M, et al. The antibody aducanumab reduces A $\beta$  plaques in Alzheimer's disease. *Nature*. 2016; 537(7618): 50-6. PMID: 27582220. DOI: 10.1038/nature19323
45. Penninkilampi R, Brothers HM, Eslick GD. Safety and efficacy of anti-amyloid- $\beta$  immunotherapy in Alzheimer's disease: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Neuroimmune Pharmacology*. 2017; 12(1): 194-203. PMID: 28025724. DOI: 10.1007/s11481-016-9722-5
46. Prymak OS. Efektyvnist' zastosuvannya infliksymabu u khvorykh iz serednjotyzhkyvm vyrazkovym kolitom bez poperednjogo pryznachennya bazovoy terapiyi. *Suchasna gastroenterologiya*. 2016; 5: 84-7. [Ukrainian]
47. Niroda AI, Bratasyuk AM, Chubirko KI, Varvanyecz AV. Porivnyannya efektyvnosti likuvannya infliksymabom ta budesonidom u khvorykh nespecyfichnym vyrazkovym kolitom. *Semejnaya medycyna*. 2016; 5: 111-3. [Ukrainian]
48. Colombel JF, Sandborn WJ, Rutgeerts P, Enns R, Hanauer SB, Panaccione R, Pollack PF. Adalimumab for maintenance of clinical response and remission in patients with Crohn's disease: the CHARM trial. *Gastroenterology*. 2007; 132(1): 52-65. PMID: 17241859. DOI: 10.1053/j.gastro.2006.11.041
49. Cherry LN, Yunker NS, Lambert ER, Vaughan D, Lowe DK. Vedolizumab: an  $\alpha$ 4 $\beta$ 7 integrin antagonist for ulcerative colitis and Crohn's disease. *Therapeutic advances in chronic disease*. 2015; 6(5): 224-33. PMID: 26336591. PMCID: PMC4549690. DOI: 10.1177/2040622315586970
50. Panchenko NV, Samofalova MN, Bumsova LJ. Provospalitelnye citokiny u bolnyh s uchentami, oslozhnennymi nevrinom zritel'nogo nerva. *Tavr med-biol vestnik*. 2011; 14(4): 398-9. [Russian]
51. Panchenko NV, Hramova TA, Litvishenko AJ, Sarkisjan GS, Samofalova MN, Gonchar EN, et al. Dinamika izmenenij bazisa steklovidnogo tela pri uveite, lechennom adalimumabom. *Oftalmologicheskij zhurnal*. 2015; 6: 64-7. [Russian] doi: 10.31288/oftalmolzh201566467
52. Tsetso N, Goudakos JK, Daskalakis D, Konstantinidis I, Markou K. Monoclonal antibodies for the treatment of chronic rhinosinusitis with nasal polyposis: a systematic review. *Rhinology*. 2018; 56(1): 11-21. PMID: 29396960. DOI: 10.4193/Rhin17.156
53. Aebi S, Davidson T, Gruber G, Cardoso, ESMO Guidelines Working Group. Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of oncology*. 2011; 22(6): 12-24. PMID: 21908498. DOI: 10.1093/annonc/mdr371
54. Avnuhova L, Salamatina LV, Urvanceva IA, Kudrjavceva OV, Rudenko AV, Morgunov DP. Kardiomiopatiya, inducirovannaja trastuzumabom. *Kardiologiya*. 2014; 54(1): 92-4. [Russian]
55. Zhukova LG. Sovremennye vozmozhnosti i perspektivy targetnoj terapii pri rake molochnoj zhelezy. *Prakticheskaja onkologiya*. 2010; 11(3): 182-91. [Russian]
56. Cardoso F, Harbeck N, Fallowfield L, Kyriakides S, Senkus E, ESMO Guidelines Working Group. Locally recurrent or metastatic breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of oncology*. 2012; 23(7): 11-9. PMID: 22997442. DOI: 10.1093/annonc/mds232
57. Baselga J, Cortés J, Kim SB, Im SA, Hegg R, Im YH, et al. Pertuzumab plus trastuzumab plus docetaxel for metastatic breast cancer. *New England Journal of Medicine*. 2012; 366(2): 109-19. doi: 10.1056/NEJMoa1113216

58. Baselga J, Gelmon KA, Verma S, Wardley A, Conte P, Miles D, et al. Phase II trial of pertuzumab and trastuzumab in patients with human epidermal growth factor receptor 2–positive metastatic breast cancer that progressed during prior trastuzumab therapy. *Journal of clinical oncology*. 2010; 28(7): 1138-44. PMID: 20124182. PMCID: PMC4979216. DOI: 10.1200/JCO.2009.24.2024
59. Penson RT, Dizon DS, Cannistra SA, Roche MR, Krasner CN, Berli ST, et al. Phase II study of carboplatin, paclitaxel, and bevacizumab with maintenance bevacizumab as first-line chemotherapy for advanced Müllerian tumors. *Journal of Clinical Oncology*. 2010; 28(1): 154-9. PMID: 19917843. DOI: 10.1200/JCO.2009.22.7900
60. Perren TJ, Swart AM, Pfisterer J, Ledermann JA, Pujade-Lauraine E, Kristensen G, et al. A phase 3 trial of bevacizumab in ovarian cancer. *New England Journal of Medicine*. 2011; 365(26): 2484-96. DOI: 10.1056/NEJMoa1103799
61. Rosati G, Cordio S, April G. Bevacizumab i Folfiri (maksimum 12 ciklov) v 1-j linii lechenija pri metastaticheskom kolorektalnom rake: retrospektivnoe issledovanie. *Onkologija*. 2012; 14(3): 221-3. [Russian]
62. Galfrascio E, Piva S, Cinquini M, Rossi A, La Verde N, Bramati A, et al. Sootnoshenie toksichnosti i preimushhestv ispolzovaniya bevacizumaba pri metastaticheskom rake tolstoj kishki: metaanaliz randomizirovannyh klinicheskikh ispytaniy. *Onkologija*. 2012; 14(2): 131-8. [Russian]
63. Tebbutt NC, Wilson K, Gebbski VJ, Cummins MM, Zannino D, Van Hazel GA, et al. Capecitabine, bevacizumab, and mitomycin in first-line treatment of metastatic colorectal cancer: results of the Australasian Gastrointestinal Trials Group Randomized Phase III MAX Study. *Journal of Clinical Oncology*. 2010; 28(19): 3191-8. PMID: 20516443. DOI: 10.1200/JCO.2009.27.7723
64. Krjachok IA. Immunoterapija limfomy Hodzhkina: novaja strategija lechenija. *Klinicheskaja onkologija*. 2018; 8(2): 86-90. [Russian]
65. Dodick DW, Goadsby PJ, Spierings EL, Scherer JC, Sweeney SP, et al. Safety and efficacy of LY2951742, a monoclonal antibody to calcitonin gene-related peptide, for the prevention of migraine: a phase 2, randomised, double-blind, placebo-controlled study. *The Lancet Neurology*. 2014; 13(9): 885-92. PMID: 25127173. DOI: 10.1016/S1474-4422(14)70128-0
66. Falcone M, Concia E, Iori I, Cascio GL, Mazzone A, Pea F, et al. Identification and management of invasive mycoses in internal medicine: a road-map for physicians. *Internal and emergency medicine*. 2014; 9(5): 501-11. DOI:10.1007/s11739-014-1077-4
67. Rolfo C, Sortino G, Smits E, Passiglia F, Bronte G, Castiglia M, et al. Immunotherapy: is a minor god yet in the pantheon of treatments for lung cancer? *Expert review of anticancer therapy*. 2014; 14(10): 1173-87. PMID: 25148289. DOI: 10.1586/14737140.2014.952287
68. Yusubalieva GM, Baklaushev VP, Gurina OI, Zorkina YA, Gubskii IL, Kobayakov GL, et al. Treatment of poorly differentiated glioma using a combination of monoclonal antibodies to extracellular connexin-43 fragment, temozolomide, and radiotherapy. *Bulletin of experimental biology and medicine*. 2014; 157(4): 510-5. doi: 10.1007/s10517-014-2603-0
69. Shahmatova OO. Specificheskie antidoty k novym peroralnym antikoagulantam. *Aterotromboz*. 2016; 1: 81-94. [Russian] doi: 10.21518/2307-1109-2016-1-81-94
70. Glund S, Stangier J., Schmohl M, Gansser D, Norris S, van Ryn J, et al. Safety, tolerability, and efficacy of idarucizumab for the reversal of the anticoagulant effect of dabigatran in healthy male volunteers: a randomised, placebo-controlled, double-blind phase 1 trial. *The Lancet*. 2015; 386(9994): 680-90. PMID: 26088268. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)60732-2
71. Schiele F, van Ryn J, Newsome C, Sepulveda E, Park J, Nar H, Litzenburger T. A specific antidote for dabigatran: functional and structural characterization. *Blood*. 2013; 121(18): 3554-62. PMID: 23476049. DOI: 10.1182/blood-2012-11-468207
72. Becker RC. The biochemistry, enzymology and pharmacology of non-vitamin K anticoagulant drug reversal agents and antidotes. *Journal of thrombosis and thrombolysis*. 2016; 41(2): 273-78. PMID: 26476930. DOI: 10.1007/s11239-015-1286-3
73. Škulj M, Pezdirec D, Gaser D, Kreft M, Zorec R. Reduction in C-terminal amidated species of recombinant monoclonal antibodies by genetic modification of CHO cells. *BMC biotechnology*. 2014; 14(1): 76-8. doi: 10.1186/1472-6750-14-76
74. Lu G, DeGuzman FR, Hollenbach SJ, Karbarz MJ, Abe K, Lee G, et al. A specific antidote for reversal of anticoagulation by direct and indirect inhibitors of coagulation factor Xa. *Nature medicine*. 2013; 19(4): 446-51. PMID: 23455714. DOI: 10.1038/nm.3102
75. Lu G, DeGuzman FR, Hollenbach SJ, Luan P, Abe K, Siu G. et al. Reversal of low molecular weight heparin and fondaparinux by a recombinant antidote (r-antidote, PRT064445). *Circulation*. 2010; 122: A12420. PMID: 23455714. DOI: 10.1038/nm.3102
76. Li J, Zhu Z. Research and development of next generation of antibody-based therapeutics. *Acta Pharmacologica Sinica*. 2010; 31(9): 1198-207. PMID: 20694021. PMCID: PMC4002304. DOI: 10.1038/aps.2010.120
77. Cravedi P, Sghirlanzoni MC, Marasà M, Salerno A, Remuzzi G, Ruggenenti P. Efficacy and safety of rituximab second-line therapy for membranous nephropathy: a prospective, matched-cohort study. *American journal of nephrology*. 2011; 33(5): 461-68. PMID: 21508634. DOI: 10.1159/000327611

78. van Husen M, Kemper MJ. New therapies in steroid-sensitive and steroid-resistant idiopathic nephrotic syndrome. *Pediatric Nephrology*. 2011; 26(6): 881-92. PMID: 21229269. DOI: 10.1007/s00467-010-1717-5
79. Fuchinoue S, Ishii Y, Sawada T, Murakami T, Iwadoh K, Sannomiya A, et al. The 5-year outcome of ABO-incompatible kidney transplantation with rituximab induction. *Transplantation*. 2011; 91(8): 853-7. PMID: 21297552. DOI: 10.1097/TP.0b013e31820f08e8
80. Kado R, Sanders G, McCune WJ. Suppression of normal immune responses after treatment with rituximab. *Current opinion in rheumatology*. 2016; 28(3): 251-8. doi: 10.1097/BOR.0000000000000272
81. Seyfizadeh N, Hasenkamp J, Huerta-Yepez S. A molecular perspective on rituximab: a monoclonal antibody for B cell non-Hodgkin lymphoma and other affections. *Critical reviews in oncology/hematology*. 2016; 97: 275-90. PMID: 26443686. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2015.09.001
82. Ramanath V, Nistala R, Chaudhary K. Update on the role of rituximab in kidney diseases and transplant. *Expert opinion on biological therapy*. 2012; 12(2): 223-33. PMID: 22188359. DOI: 10.1517/14712598.2012.646984
83. Kobak S. Efficacy and safety of adalimumab in a patient with ankylosing spondylitis on peritoneal dialysis. *Rheumatology international*. 2012; 32(6): 1785-7. PMID: 20340019. DOI: 10.1007/s00296-010-1457-7
84. Yu CC, Fornoni A, Weins A, Hakrrouch S, Maiguel D, Sageshima J, et al. Abatacept in B7-1-positive proteinuric kidney disease. *New England Journal of Medicine*. 2013; 369(25): 2416-23. PMID: 24206430. PMCID: PMC3951406. DOI: 10.1056/NEJMoa1304572
85. Vincenti F, Fervenza FC, Campbell KN, Diaz M, Gesualdo L, Nelson P, et al. A phase 2, double-blind, placebo-controlled, randomized study of fresolimumab in patients with steroid-resistant primary focal segmental glomerulosclerosis. *Kidney international reports*. 2017; 2(5): 800-10. PMID: 29270487. PMCID: PMC5733825. DOI:10.1016/j.ekir.2017.03.011
86. Dörner T, Shock A, Smith KG. CD22 and autoimmune disease. *International reviews of immunology*. 2012; 31(5): 363-78. PMID: 23083346. DOI: 10.3109/08830185.2012.709890
87. Lapeyraque AL, Frémeaux-Bacchi V, Robitaille P. Efficacy of eculizumab in a patient with factor-H-associated atypical hemolytic uremic syndrome. *Pediatric nephrology*. 2011; 26(4): 621-4. PMID: 21161283. DOI: 10.1007/s00467-010-1719-3
88. Afanas'eva OI, Ezhov MV, Pokrovskij SN. Antismyslovye oligonukleotidy i terapevticheskie monoklonal'nye antitelakak osnova dlja sozdaniya novyh pokolenij biologicheskikh lipidsnizhajushhih preparatov. *Rossijskij kardiologicheskij zhurnal*. 2018; 23(8): 99-109. [Russian]
89. Astrakova KS, Ragino Jul, Shahtshnejder EV, Voevoda MI. Proproteinovaja konvertaza subtilizin/keksin tipa 9 (PCSK9)-novye vozmozhnosti gipolipidemicheskoj terapii. *Kardiologija*. 2016; 56(9): 84-91. [Russian]
90. Ecker DM, Jones SD, Levine HL. The therapeutic monoclonal antibody market. *MABs*. 2015; 7(1): 9-14. PMID: 25529996. PMCID: PMC4622599. DOI: 10.4161/19420862.2015.989042
91. Nicholls SJ, Puri R, Anderson T, Ballantyne CM, Cho L, Kastelein JJ, et al. Effect of evolocumab on progression of coronary disease in statin-treated patients: the GLAGOV randomized clinical trial. *JAMA*. 2016; 316(22): 2373-84. PMID: 27846344. DOI: 10.1001/jama.2016.16951
92. Robinson JG, Rosenson RS, Farnier M, Chaudhari U, Sasiela WJ, Merlet L, et al. Safety of very low low-density lipoprotein cholesterol levels with alirocumab: pooled data from randomized trials. *Journal of the American College of Cardiology*. 2017; 69(5): 471-82. PMID: 28153102. DOI: 10.1016/j.jacc.2016.11.037
93. Moriarty PM, Parhofer KG, Babirak SP, Cornier MA, Duell PB, Hohenstein B, et al. Alirocumab in patients with heterozygous familial hypercholesterolaemia undergoing lipoprotein apheresis: the ODYSSEY ESCAPE trial. *European heart journal*. 2016; 37(48): 3588-95. PMID: 27572070. PMCID: PMC5233802. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw388
94. Koren MJ, Scott R, Kim JB, Knusel B, Liu T, Lei L, et al. Efficacy, safety, and tolerability of a monoclonal antibody to proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 as monotherapy in patients with hypercholesterolaemia (MENDEL): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 study. *The Lancet*. 2013; 380(9858): 1995-2006. PMID: 23141812. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)61771-1
95. Syrov VV. Analiz mezhdunarodnogo opyta primeneniya anti-IgE-terapii pri bronhial'noj astme i soputstvujushhih sostojanijah. *Allergologija i Immunologija v Pediatrui*. 2014; 4(39): 39-45. [Russian]
96. Chernov VI, Bragina OD, Sinilkin IG, Medvedeva AA, Zel'chan RV. Radioimmunoterapija: sovremennoe sostojanie problemy. *Voprosy onkologii*. 2016; 62(1): 24-30. [Russian]

УДК 615.832-0042-08-0018

#### СПЕКТР ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ МОНОКЛОНАЛЬНЫХ АНТИТЕЛ

**Зайченко А. В., Горчакова Н. А., Шумейко Е. В., Клименко Е. В., Ходаковская О. В.**

**Резюме.** Принципиально новый класс препаратов моноклональных антител был получен благодаря генной инженерии. Моноклональные антитела – это белковые молекулы, которые распознают свои мишени избирательно и эффективно. По происхождению моноклональные антитела разделяют на мышиные, химерные, гуманизованные, человеческие. Чаще их разделяют по назначению. Спектр применения моноклональных антител широкий. Благодаря их внедрению повысилась эффективность лечения заболеваний, в том числе тех, которые были неизлечимыми. Моноклональные антитела назначают для

лечения аутоимунных и воспалительных заболеваний (ревматизм, псориаз), онкологических заболеваний, в том числе опухолей и заболеваний крови.

Разработанные препараты моноклональных антител для лечения рассеянного склероза, болезни Альцгеймера, остеопороза, язвенного колита и болезни Крона, бронхиальной астмы. Моноклональные антитела рекомендуют как антидоты антикоагулянтов и гиполипидемические средства. Среди иммуно-тропных препаратов (лечение ревматизма, псориаза) основных групп считают ингибиторы фактора некроза опухолей альфа, такие как инфликсимаб. При заболеваниях кишечника (язвенный колит, болезнь Крона) с успехом назначают антагонисты интегрин – трансмембранных белков рецепторов, которые выражаются на поверхности многих типов клеток, включая лимфоциты. Разные альфа и бета субъединицы интегрин формируют соединения с разными функциями. Из этой группы успешно применяют ведолизумаб. При лечении рассеянного склероза рядом с интерфероном рекомендуют окрелизумаб, который способен экспрессироваться на пре-В-клетках и зрелых В-клетках. В онкологии выделяют несколько таргетных мишеней к моноклональным антителам. Одной из подобных мишеней является рецептор эпидермального фактора роста 2-го типа, экспрессия которого наблюдается при раке молочной железы. Известным препаратом для лечения рака молочной железы среди таргетных лекарственных средств является трастузумаб (рекомбинантное гуманизированное моноклональное антитело). Для лечения бронхиальной астмы назначают омализумаб (гуманизированное моноклональное антитело к иммуноглобулину E). Как антидот антикоагулянта дабигатрама известен идацирузумаб (фрагмент моноклонального антитела), а как гиполипидемическое средство в практической медицине был внедрен ингибитор пропротеиновой конвертазы субтилизин-кексинового типа 9 – алирокумаб. Продолжается разработка новых препаратов моноклональных антител, особенно тех, которые могут быть компонентами радио- и иммунотерапии.

**Ключевые слова:** моноклональные антитела, происхождение, механизм, спектр действия, назначение.

UDC 615.832-0042-08-0018

#### **Spectrum of Pharmacological Activity of Monoclonal Antibodies**

**Zaychenko A. V., Gorchakova N. A., Shumeiko O. V., Klymenko O. V., Khodakivska O. V.**

**Abstract.** The principal new class of monoclonal antibodies was obtained thanks to gene engineering. The monoclonal antibodies are the proteins molecules that find their target separately and effectively. By the origin the monoclonal antibodies are divided into mice, chimera, humanize and human. More often they are divided into prescriptions. Spector of the monoclonal antibodies is wide. Thanks to their inculcation the treatment of incurable diseases has been improved effectively. The monoclonal antibodies are prescribed for the autoimmune and inflammatory diseases treatment (rheumatism, psoriasis), neoplastic diseases, including tumors and the blood diseases. The drugs for treating multiple sclerosis, Alzheimer disease, osteoporoses, ulcerative colitis, the Crohn disease, and bronchial asthma were inoculated.

The monoclonal antibodies are recommended as anticoagulants antibodies, hypolipidemic drugs. Among the drugs for rheumatism and prostatic treatment one of the main groups is the inhibitors of the tumor necrosis factor alpha, such as infliximab. In the diseases of intestines (ulcerative colitis, the Crohn disease) the integrines antagonists are successfully prescribed. The integrines are the transmembrane proteins receptors that are expressed on the antigens surfaces of many cells types including lymphocytes. Different alpha and beta submits of integrines form compounds with the different functions. From this group vedozulimab is used successfully.

In the multiple sclerosis treatment together with interferons ocrelizumab is recommended because it has properties for expression on the pre-B-cells and mature B-cells. In the oncology the monoclonal antibodies are produced. The receptor of epidermal factor of growth of the 2-nd typr is such type, expression of which is observed in the breast tumor. Trastuzumab is the famous drug for the breast cancer treatment. It is the recombinant humanize monoclonal antibody. Omalizumab is prescribed for the bronchial asthma treatment (humanize monoclonal antibody to immunoglobuline E). It is known that idaciruzumab (a fragment of the monoclonal antibody) is an anticoagulant dabigatran antidote. The inhibitor of convertase subtylisine-xexine type 9 alirocumb was inoculated as a hypolipidemic drug. The elaloratina of the new drugs of the monoclonal antibodies is continued especially of those that may be component of radio- and immune therapy.

**Keywords:** monoclonal antibodies, origin, mechanism, spectrum of action, prescription.

*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 10.06.2019 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування



DOI: 10.26693/jmbs04.05.033

УДК 611.611.013:577.213/.216

Пішак В. П.<sup>1</sup>, Ризничук М. О.<sup>2</sup>, Заморський І. І.<sup>2</sup>, Хмара Т. В.<sup>2</sup>

## СТАНОВЛЕННЯ ІНТЕГРАЦІЇ НЕФРОНІВ В ОНТОГЕНЕЗІ: УЧАСТЬ мікроРНК (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

<sup>1</sup>Національна академія педагогічних наук України, Київ, Україна<sup>2</sup>Вищий державний навчальний заклад України  
«Буковинський державний медичний університет», Чернівці, Україна

pishakvp@gmail.com

У статті проаналізовані сучасні відомості про онтогенетичні особливості становлення структурно-функціональної одиниці нирки. Розглянуто питання закладки і формування протитечійної системи нирки. Як відображення філогенезу органів сечової системи і сечовидільних шляхів показано процес формування та диференціювання зачатків нефрону, що відбувається шляхом скупчення метанефрогенних клітин із подальшою їх трансформацією та диференціюванням. У процесі ембріогенезу спочатку виокремлюється ниркове тільце та дистальний каналець, і лише потім – проксимальний. Закладка клубочків капілярів відбувається шляхом інтраорганного гемангіогенезу, після того як позаорганні артеріальні судини проникають у товщу закладки метанефроса та віддають 1–2 порядки своїх гілок. Структури закладки судинного і каналцевого полюсів ниркового тільця перебувають у безпосередній близькості. При подальшому формуванні каналцевої частини нефрону утворюється петля, яка розташовується вздовж збірної ниркової трубочки та дренує відповідний нефрон. Цей відділ отримує назву дистального ниркового каналця і висхідної частини петлі нефрону.

Доведено, що клітинна проліферація плода залежить від добових коливань концентрації мелатоніну – ключової молекули адаптації до зміни дня і ночі. Проліферація клітин епітелію вище в нічні години і нижча впродовж дня, що віддзеркалює ритм продукції мелатоніну. Проліферативна активність клітин кісткового мозку, мієлоїдних і еритроїдних клітин підпорядкована циркадіанному ритму.

Відомо, що мікроРНК виконують важливу функцію у забезпеченні ритмів фізіологічних та біохімічних процесів у нирках та ключову роль у синхронізації біологічних процесів, тому як регулятори швидкості синтезу клітинних білків, мікроРНК здатні моделювати як значення Tcd, так і реактивність фазово-залежної відповіді біологічного годинника на вплив світла. У нирках доведено високий рівень

експресії цілої низки різновидів мікроРНК: miR-192, miR0194, miR-122, miR-219, miR-132, що підлягає подальшому вивченню.

**Ключові слова:** мікроРНК, ембріогенез, нефрон, мелатонін.

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

**Вступ.** Перше десятиріччя XXI ст. ознаменовано бурхливим відкриттям у галузі молекулярної генетики – мікроРНК «мала РНК революція» – чисельного класу некодуючих РНК. Основна їх функція полягає в РНК-інтерференції в цитоплазмі клітин, що забезпечує регулювання активності механізмів трансляції різних білків шляхом впливу на мікроРНК та репресію трансляції останньої [7, 22]. Крім того, мікроРНК можуть взаємодіяти з ДНК генів безпосередньо і викликати їх репресію [4] чи виконувати роль стимуляторів процесу трансляції [27]. Завдяки участі мікроРНК у синтезі білків, стало відома їх регуляція певних етапів як ембріогенезу, так й онтогенезу в цілому [17, 28]. Існуючі відомості істотно доповнюють знання щодо характеристики процесів розвитку функціональних систем організму в онтогенезі або системогенезі.

**Основна частина.** Одним з провідних чинників нормального функціонування систем організму ссавців і людини є показник фізіологічної мобільності гомеостазу. Забезпечення цього, в основному, здійснюється ниркою. Як поліфункціональний орган, нирки крім видільної функції забезпечують осмо- та іонорегуляцію, беруть участь у підтриманні

оптимального рівня артеріального тиску, процесах дезамінування й утворення аміаку, синтезі біологічно активних речовин і гормонів, еритропоезі, відіграють метаболічну роль в обміні білків, жирів і вуглеводів, метаболізмі кальцію та ін. [10].

В ембріонів людини каналці первинної нирки закладаються на 4-му тижні, найбільших розмірів досягаючи до кінця 2-го місяця ембріонального розвитку. У цей же час починається розвиток метанефроса (вторинної, тазової нирки), який функціонує у другій половині пренатального періоду онтогенезу.

На 8–9-му тижнях внутрішньоутробного розвитку вперше з'являються ознаки диференціювання ниркових каналців на проксимальний та дистальний сегменти [11].

Як відображення філогенезу органів сечової системи і сечовидільних шляхів показано процес формування та диференціювання зачатків нефрону. У процесі ембріогенезу спочатку виокремлюється ниркове тільце та дистальний каналець, і лише потім – проксимальний [11].

Тонкі каналці розміщені між проксимальними і дистальними каналцями та вистелені малодиференційованими кубічними клітинами [2].

Закладка вторинних нирок відбувається впродовж 4-го тижня внутрішньоутробного розвитку (зародки 4,5–6,0 мм довжини) каудальніше і вентромедіальніше від первинних нирок. Спочатку на мезонефральній протоці Вольфа утворюється метанефричний (метанефротичний) дивертикул. Останній являє собою зачаток сечоводу і виникає безпосередньо над місцем впадання мезонефральної протоки у клоаку. В подальшому навколо сліпого кінця цього дивертикула накопичується метанефрогенна тканина. Шляхом серії дихотомічних поділів, виникають нефрогенні клітини, з яких розвиваються клубочок капілярів, проксимальний і дистальний звивисті ниркові каналці та петля нефрона Генле.

На 8-му тижні внутрішньоутробного життя, коли дивертикул каналу Вольфа має 5–6 порядків гілок дихотомічного поділу з наявністю 20–40 кінцевих гілок, нефрогенні клітини формують скупчення, що примикають до ампули кожної гілки. В подальшому ці маси перетворюються в S-подібні ниркові тільця, верхній кінець яких з'єднується з ампулою зачатка сечоводу з утворенням сполучного сегменту, а нижній розширюється і утворює капсулу Шумлянського-Боумана, всередину якої вростає кровоносна судина з утворенням клубочка капілярів [12, 16].

Слід зазначити, що закладка клубочків капілярів відбувається шляхом інтраорганного гемангіогенезу, після того як позаорганні артеріальні судини проникають у товщу закладки метанефроса та

віддають 1–2 порядки своїх гілок. Останні ще не досягають рівня закладки ниркового тільця. І лише коли закладка клубочка капілярів нефронів першої популяції чітко визначена, одна з гілок інтраорганних артерій спрямовується до раніше виниклої інвагінації в закладці нефрону й анастомозує з капілярами ниркового тільця, формуючи судинний полюс останнього. Характерним є те, що структури закладки судинного і каналцевого полюсів ниркового тільця перебувають у безпосередній близькості. Відбувається подальше формування каналцевої частини нефрону, який впродовж диференціювання утворює петлю, остання розташовується вздовж збірної ниркової трубочки та дренує відповідний нефрон. Цей відділ отримає назву дистального ниркового каналця і висхідна частина петлі нефрону. Формування виносної клубочкової артеріоли відбувається таким чином, що її гілки розташовуються вздовж витягнутої каналцевої частини нефрону. Паралельно з процесами утворення широкої сітки анастомозуючих судин, які спрямовуються вздовж проксимального сегмента та низхідної частини петлі Генле і вздовж висхідної її частини та дистального сегмента нефрону, відбувається формування зв'язків між цими системами анастомозів. Гілки виносної клубочкової артеріоли, анастомозуючи між собою, розташовуються вздовж збірної ниркової трубочки, яка дренує відповідний нефрон.

Число останніх поступово зростає; при цьому в людини утворюється близько 100 капілярних петель. Петля нефрону Генле формується з S-подібних структур, при цьому зростання їх довжини відбувається в декілька стадій: 1) розвиток нефрону; 2) утворення аркад нефронів; 3) формування субпопуляцій нефронів; 4) збільшення довжини каналців петлі Генле за умов зупинки утворення нефронів [25].

Таким чином, закладка нефрону як такого, відбувається шляхом скупчення метанефрогенних клітин із подальшою трансформацією та диференціюванням його каналцевої частини.

Закладка і формування нефронів наступних популяцій здійснюється шляхом утворення анастомозу між S-подібним нирковим тільцем (закладка нефрону) й ампульним кінцем збірної ниркової трубочки. Стінка збірної ниркової трубочки утворює випинання.

Подібним шляхом відбувається формування виносної клубочкової артеріоли та зв'язок її з частиною нефрону і збірною нирковою трубочкою. Функція нефронів юкстамедулярних популяцій полягає в концентруванні і розведенні сечі [8].

Нирки зародка починають функціонувати вже на 9-му тижні внутрішньоутробного життя. З 22-го

до 41-го тижня вагітності прогресивно зростає продукція сечі (з 2,2 до 26,7 мл/год), збільшуються швидкість клубочкової фільтрації (з 1,8 до 4,1 мл/хв) і реабсорбція рідини (з 72,5 до 89,8%) [1].

У кірковій речовині нирки багато недиференційованих ниркових тілець, клубочки яких малого діаметра і мають меншу фільтраційну поверхню, судинні петлі клубочка капілярів вкриті кубічним, і навіть, циліндричним епітелієм, який перешкоджає обміну між капілярами і капсулою нефрону. Ще менше сформований каналцевий апарат. Якщо діаметр ниркових клубочків новонародженого в порівнянні дорослими менше в 2,5 раза, то довжина проксимальних ниркових каналців менше в 10 раз [1].

Дослідження осморегулювальної функції показало, що, у новонароджених людини низька здатність до осмотичного концентрування сечі після депривації. Це зумовлено слабкою реакцією мозкових відділів збірних ниркових трубочок на вазопресин і тому супроводжується низькою реабсорбцією води. Нечутливість до антидіуретичного гормону ембріональних тканин пов'язана з незрілістю гормональних  $V_2$ -рецепторів і тих компонентів циклазної системи, які сприймають і передають сигнал концентрування і розведення сечі, при цьому зростає площа кислих мукополісахаридів у інтерстиції ниркового сосочка.

У період переходу від пренатального до постнатального онтогенезу суттєво зростає нирковий плазмотік, що сприяє підвищенню швидкості фільтрації клубочка капілярів. У новонародженого фільтрація клубочка капілярів у розрахунку на 1 м<sup>2</sup> поверхні тіла в 3–4 рази нижча (близько 22–45 мл/хв), ніж у дорослих [1]. Це результат меншої величини поверхні фільтрації, низької проникності гломерулярного фільтра, низького рівня ниркового кровотоку і більш низького гідростатичного тиску в капілярах клубочка. Процеси реабсорбції у дітей раннього віку залишаються низькими. Так, у новонароджених ці процеси становлять 78–89%, а в дорослих – 98–99,5% [6]. У цей час залишається низькою реабсорбція амінокислот, що спричиняє аміноацидурію. Особливо суттєва втрата проліну, оксипроліну, гліцину в перший місяць життя [26].

У дітей обмежена здатність концентрувати сечу, тому необхідно вдвоє більше води, ніж у дорослої людини, на виведення однієї і тієї ж кількості осмотично активних речовин. І тому, на фоні суттєвих екстрауренальних втрат води, виникає загроза напруженість водного балансу у малюка. Це призводить до згущення крові, підвищення її осмолярності та гіпернатріємії.

Такого характеру клінічні зміни вкрай важливі при догляді за хворими дітьми, для оцінки здатнос-

ті нирок щодо осмотичного концентрування та розведення сечі, визначення питомої густини та кількості сечі, зібраної впродовж певного інтервалу (проба Зимницького). Останніми роками розширилася уява про формування циркадіанної ритмічності впродовж плодного періоду [23]. На клітинному рівні, циркадіанні ритми включаються шляхом саморегуляторних взаємодій груп генів: *Bmal-1*, *Per-3*, *Cry-1-2* і *Clock* та їх продуктів (BMAL-1, PER, CRY, CLOCK) [3, 18].

Доведено, що клітинна проліферація плода залежить від добових коливань концентрації мелатоніну – ключової молекули адаптації до зміни дня і ночі. Проліферація клітин епітелію вище в нічні години і нижча впродовж дня, що віддзеркалює ритм продукції мелатоніну. Проліферативна активність клітин кісткового мозку, мієлоїдних і еритроїдних клітин підпорядкована циркадіанному ритму [24].

Циркадіанна ритмічність властива як для процесів транскрипції, так і для етапів процесингу мікроРНК та посттранскрипційних механізмів. Особливо чітка циркадіанна ритмічність виявляється на рівні протеома [21]. Доведено принципово важливе значення та участь у регуляції циркадіанних ритмів мікроРНК на посттранскрипційному рівні [15, 19, 20].

Як регулятори швидкості синтезу клітинних білків, мікроРНК здатні моделювати як значення Tcd, так і реактивність фазово-залежної відповіді біологічного годинника на вплив світла.

У нирках доведено високий рівень експресії цілої низки різновидів мікроРНК: miR-192, miR0194, miR-122, miR-219, miR-132, що підлягає подальшому вивченню.

Поза сумнівом, що мікроРНК виконують важливу функцію у забезпеченні ритмів фізіологічних та біохімічних процесів у нирках та ключову роль у синхронізації біологічних процесів [5].

Особливістю закладки і формування протитечійної системи нирки є те, що впродовж кожної збірної ниркової трубочки юстамедулярних нефронів розташовуються петлі Генле трьох нефронів однорідної популяції, зв'язаних з цією трубочкою. Центральне положення в системі займає збірна ниркова трубочка, до неї прилягає більш звивисте висхідне і далі до периферії більш прямолінійне – низхідне коліна петлі нефрона Генле [14].

Автор зазначає, що група нефронів поверхневих популяцій характеризуються аркадним принципом їх формування і короткою петлею Генле. Вони не беруть участі в утворенні протитечійної системи нирок. Розвиток цієї функції супроводжується переходом від філогенетично більш древнього секреторного механізму сечовиділення до фільтраційно-реабсорбційного, зумовленого істотним приростом кров'яного тиску, що викликано

необхідністю забезпечення прогресивної еволюції гомойотропності у ссавців та людини. Удосконалення механізму поворотно-протитечійного множення сечі характеризується подовженням петлі нефрону, зростанням чутливості  $V_2$ -рецепторів збірних ниркових каналців мозкової речовини до антидіуретичного гормону, підвищенням активності  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ -АТФ-ази у висхідній частині петлі нефрону та підвищенням рівня кислих мукополісахаридів у інтерстиції ниркового сосочка [13].

**Заключення.** Наш короткий огляд вважаємо доречним завершити словами видатного російського фізіолога акад. Ю.В. Наточина «Одне з завдань фізіології людини полягає в з'ясуванні особливостей становлення і виконання функцій у процесі розвитку, у дітей різного віку, оцінка впливу вікових особливостей на перебіг патологічного процесу», наведеними в роботі «Уроки педіатрії фізіологу і фізіології педіатру» [9].

## References

1. Ayzman RI. Formirovanie funktsii pochk i vodo-solevogo obmena v ontogeneze. *Novyye issledovaniya*. 2009; 3(20): 108-20. [Russian]
2. Bazhenov DV, Vihareva LV, Panteleev SM, Yanin VL, Yaroslavl'tseva OF. Posledovatelnost differentsirovki kanal'tsev nefronov okonchatel'noy pochki cheloveka vo vnutritrobnom razvitii. *Morfologiya*. 2011; 140(5): 18-22. [Russian]
3. Bryuhanov VM, Zvereva AY. Rol pochki v regul'yatsii sutochnykh ritmov organizma. *Nefrologiya*. 2010; 14(3): 17-31. [Russian]
4. Galitskiy VA. Gipoteza o mekhanizme initsiatsii malyimi RNK metilirovaniya DNK *de novo* i allelnogo isklyucheniya. *Tsitologiya*. 2008; 50(4): 277-86. [Russian]
5. Gubin DG. Molekulyarnyye mekhanizmy tsirkadiannykh ritmov i printsipy razvitiya desinhronoza. *Uspehi fiziol nauk*. 2013; 44(4): 65-87. [Russian]
6. Daminova MA, Safina AI, Satrutdinov MA, Hamzina GA. Morfofunktionalnyye osobennosti organov mochevoy sistemy u detey, rodivshih'sya nedonoshennymi i malovesnyimi. *Vestnik sovremennoy klinicheskoy meditsiny*. 2013; 6(2): 79-86. [Russian]
7. Makarova YuA, Kramerov DA. Nekodiruyushchie RNK. *Biohimiya*. 2007; 72(11): 1427-48. [Russian] doi: 10.1134/S0006297907110016
8. Muhamedyarov DA. Varianty organogeneza pri razvitii pervichnoy pochki cheloveka i ptitsy. *Universitetskaya meditsina Urala*. 2016; 4(7): 18-21. [Russian]
9. Natochin YuV. Uroki pediatrii fiziologu i fiziologii pediatri. *Pediatr*. 2015; 6(3): 4-15. [Russian] doi: 10.17816/PED 634-15
10. Natochin YuV. *Problemy evolyutsionnoy fiziologii vodo-solevogo obmena*. L; 1984. 38 s. [Russian]
11. Panteleev SM, Vihareva LV. Mekhanizmy formirovaniya otdelov kanal'tsev nefronov okonchatel'noy pochki cheloveka v embriogeneze s pozitsii printsipa provizornosti. *Morfologiya*. 2010; 137(4): 150. [Russian]
12. Panteleev SM, Vihareva LV, Maltseva NG, Ushakov AL, Hamoshina IYu, Yaroslavl'tseva OF, i dr. Otsenka zakonmernosti formirovaniya kanal'tsev zachatka nefrona s pozitsii printsipa provizornosti. *Morfologiya*. 2011; 140(5): 13-7. [Russian]
13. Pishak VP, Hozhenko AI, Rohovyi Yule. *Tubulo-interstytsiyni syndrom*. Chernivtsi: Medakademiia, 2002; 221 s. [Ukrainian]
14. Pronyaev VI. Ob'emnaya model zakladki sosudistogo i kanal'tsevoogo komponentov osmoreguliruyushchego apparata pochki. *Byull eksper biol i med*. 1981; HSII(8): 114-6. [Russian]
15. Cheng HY, Papp JW, Varlamova O, Dziema H, Russell B, Curfman JP, Nakazawa T, et al. microRNA modulation of circadian-clock period and entrainment. *Neuron*. 2007; 54(5): 813-29. PMID: 17553428. PMCID: PMC2590749. DOI: 10.1016/j.neuron.2007.05.017
16. Daković-Bjelaković M, Savić V, Vlajković S, Džopalić T. Development and ultrastructure of glomerular capillaries in human fetus. *Srp Arh Celok Lek*. 2008; 136 Suppl 4: 316-22. doi: 10.2298/SARH08S4316D
17. Drusco A, Croce CM. MicroRNAs and Cancer: A Long Story for Short RNAs. *Adv Cancer Res*. 2017; 135: 1-24. PMID: 28882219. doi: 10.1016/bs.acr.2017.06.005
18. Hawkins GA, Meyers DA, Bleecker ER, Pack AI. Identification of coding polymorphisms in human circadian rhythm genes *PER1*, *PER2*, *PER3*, *CLOCK*, *ARNTL*, *CRY1*, *CRY2* and *TIMELESS* in a multi-ethnic screening panel. *DNA Seq*. 2008; 19(1): 44-9. PMID: 17852344. DOI: 10.1080/10425170701322197
19. Kojima S, Shingle DL, Green CB. Post-transcriptional control of circadian rhythms. *J Cell Sci*. 2011; 124(Pt 3): 311-20. PMID: 21242310. PMCID: PMC3021995. doi: 10.1242/jcs.065771
20. Pegoraro M, Tauber E. The role of microRNAs (miRNA) in circadian rhythmicity. *J Genet*. 2008; 87(5): 505-11. PMID: 19147939. doi: 10.1007/s12041-008-0073-8
21. Reddy AB, Karp NA, Maywood ES, Sage EA, Deery M, O'Neill JS, et al. Circadian orchestration of the hepatic proteome. *Curr Biol*. 2006; 16(11): 1107-15. PMID: 16753565. DOI: 10.1016/j.cub.2006.04.026



22. Schena FP, Sallustio F, Serino G. microRNAs in glomerular diseases from pathophysiology to potential treatment target. *Clin Sci (Lond)*. 2015; 128(11): 775-88. PMID: 25881669. doi: 10.1042/CS20140733
23. Serón-Ferré M, Torres-Farfán C, Forcelledo ML, Valenzuela GJ. The development of circadian rhythms in the fetus and neonate. *Semin Perinatol*. 2001; 25(6): 363-70. PMID: 11778907. doi: 10.1053/sper.2001.29037
24. Smaaland R, Sothorn RB, Laerum OD, Abrahamsen JF. Rhythms in human bone marrow and blood cells. *Chronobiol Int*. 2002; 19(1): 101-27. PMID: 11962670. doi: 10.1081/CBI-120002594
25. Takano K, Kawasaki Y, Imaizumi T, Matsuura H, Nozawa R, Tannji M, et al. Development of glomerular endothelial cells, podocytes and mesangial cells in the human fetus and infant. *Tohoku J Exp Med*. 2007; 212(1): 81-90. PMID: 17464107. doi: 10.1620/tjem.212.81
26. Thayyil S, Sheik S, Kempley ST, Sinha A. A gestation and postnatal age — based reference chart for assessing renal function in extremely premature infants. *J Perinatol*. 2008; 28(3): 226-9. PMID: 18288122. DOI: 10.1038/sj.jp.7211905
27. Vasudevan S, Tong Y, Steitz JA. Switching from repression to activation: microRNAs can up-regulate translation. *Science*. 2007; 318(5858): 1931-24. PMID: 18048652. DOI: 10.1126/science.1149460
28. Wienholds E, Kloosterman WP, Miska E, Alvarez-Saavedra E, Berezikov E, de Bruijn E, et al. MicroRNA expression in zebrafish embryonic development. *Science*. 2005; 309: 310-11. doi: 10.1126/science.1114519

УДК 611.611.013: 577.213 / .216

# **СТАНОВЛЕНИЕ ИНТЕГРАЦИИ НЕФРОНОВ В ОНТОГЕНЕЗЕ: УЧАСТИЕ микроРНК (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)**

**Пишак В. П., Ризничук М. А., Заморский И. И., Хмара Т. В.**

**Резюме.** В статье проанализированы современные сведения об онтогенетических особенностях становления структурно-функциональной единицы почки. Рассмотрены вопросы закладки и формирования противоточной системы почки. Как отражение филогенеза органов мочевой системы и мочевыводящих путей показан процесс формирования и дифференцировки зачатков нефрона, который происходит путем скопления метанефрогенных клеток с последующей их трансформацией и дифференцировкой. В процессе эмбриогенеза сначала выделяется почечное тельце и дистальный каналец, и только потом — проксимальный. Закладка клубочков капилляров происходит путем интраорганный гемангиогенеза, после того как внеорганные артериальные сосуды проникают в толщу закладки метанефроса и отдают 1–2 порядка своих ветвей. Структуры закладки сосудистого и канальцевого полюсов почечного тельца находятся в непосредственной близости. При дальнейшем формировании канальцевой части нефрона образуется петля, которая располагается вдоль собирательной почечной трубочки и дренирует соответствующий нефрон. Этот отдел получит название дистального почечного канальца и восходящей части петли нефрона.

Доказано, что клеточная пролиферация плода зависит от суточных колебаний концентрации мелатонина — ключевой молекулы адаптации к изменению дня и ночи. Пролиферация клеток эпителия выше в ночные часы и ниже в течение дня отражает ритм продукции мелатонина. Пролиферативная активность клеток костного мозга, миелоидных и эритроидных клеток подчинена циркадианному ритму.

Известно, что микроРНК выполняют важную функцию в обеспечении ритмов физиологических и биохимических процессов в почках и ключевую роль в синхронизации биологических процессов, потому как регуляторы скорости синтеза клеточных белков, микроРНК способны моделировать как значение Tcd, так и реактивность фазово-зависимого ответа биологических часов на воздействие света. В почках доказан высокий уровень экспрессии целого ряда разновидностей микроРНК: miR-192, miR0194, miR-122, miR-219, miR-132, что подлежит дальнейшему изучению.

**Ключевые слова:** микроРНК, эмбриогенез, нефрон, мелатонин.

UDC 611.611.013:577.213/.216

# **Formation of Nephrons Integration in Ontogenesis: Participation of MicroRNA (Literature Review)**

**Pishak V. P., Ryznychuk M. A., Zamorskii I. I., Khmara T. V.**

**Abstract.** The article analyzes current data on the ontogenetic features of the formation of the structural and functional unit of the kidney. The process of formation and differentiation of the nephron rudiments is shown as a display of the phylogenesis of the urinary system and urinary tract. It occurs with the help of metanephrogenic cells accumulation and their subsequent transformation and differentiation. In the process of embryogenesis, the renal corpuscle and the distal tubule are allocated first, and later the proximal one. The laying of the glomeruli of capillaries occurs by intraorgan hemangiogenesis, after extraorgan arterial vessels penetrate into

the thickness of the laying of the metanephros and give 1–2 orders of their branches. The structures of the anlage of the vascular and tubular poles of the renal corpuscle are in close proximity. With further formation of the tubular part of the nephron, a loop is formed. The latter is located along the collector renal tubule and drains the corresponding nephron. This section is called the distal renal tubule and the ascending part of the nephron loop. The peculiarity of the anlage and formation of the counterflow system of the kidney is that along each collector renal tubules of the juxtamedullary nephrons, there are loops of Henle of three nephrons of the same population associated with this tubule. The central position in the system is occupied by the combined renal tubule, a more sinuous ascending one adjoins it, and further to the periphery a more straightforward, descending, knee of the loop of Henle.

The problems of the anlage and formation of the kidney counterflow system are considered. It is proved that cell proliferation of the fetus depends on daily fluctuations in the concentration of melatonin, a key molecule in adaptation to the day-night biorhythm. The proliferation of epithelial cells increases at night and decreases during the day, reflecting the rhythm of melatonin production. The proliferative activity of bone marrow cells, myeloid and erythroid cells is subject to the circadian rhythm.

It is known that microRNAs play an important role in providing rhythms of physiological and biochemical processes in the kidneys and a key role in synchronizing biological processes, because microRNAs, being regulators of the rate of synthesis of cellular proteins, can simulate both the Tcd value and the reactivity of the phase-dependent response of biological clocks to exposure to light. In kidneys, there is a high level of expression of a variety of microRNA species: miR-192, miR0194, miR-122, miR-219, miR-132, which is a subject for further studies.

**Conclusion.** Undoubtedly, microRNAs play an important role in ensuring the rhythms of physiological and biochemical processes in the kidneys and a key role in the synchronization of biological processes.

**Keywords:** microRNA, embryogenesis, nephron, melatonin.

*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 11.06.2019 р.  
Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs04.05.039

УДК 611-018.4:612.014.085

Бамбуляк А. В.

### СТРУКТУРНО-ФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН КІСТКОВОЇ ТКАНИНИ ПРИ ЗАСТОСУВАННІ ТКАНИННИХ ЕКВІВАЛЕНТІВ КІСТКОВОЇ ТКАНИНИ НА ОСНОВІ ММСК-ЖТ

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

bambuljak.andrij@bsmu.edu.ua

Застосування стовбурових клітин і тканинної інженерії у стоматології представляє суттєвий інтерес, так як забезпечує інноваційний підхід для розпрацювання матеріалу, який може бути використаний не тільки для утворення втрачених тканин, але і для забезпечення регенерації кісткової тканини.

**Мета** – визначити перспективність використання тканинних еквівалентів кісткової тканини на основі мультипотентних мезенхімальних клітин жирової тканини для загоєння кісткових дефектів.

Модель кісткового дефекту формували в тім'яній ділянці черепа щурів (лінії Вістар). В утворений дефект імплантували заготовлений матеріал. Показники структурно-функціонального стану кісткової тканини експериментальних тварин здійснювали за допомогою двофотонного рентгенівського денситометру «Prodigy» (GE Medical systems, LUNAR, model 8743, 2005, USA; програма «Experimental animals»). Отриманні результати опрацьовано статистично.

Через 30 днів спостережень, на модельному дефекті кісток черепа лабораторних тварин за даними нашого дослідження визначені остеопластичні властивості тканинних еквівалентів кісткової тканини на основі мультипотентних мезенхімальних клітин жирової тканини, що пройшли остеогенне диференціювання, особливо зразок 4 та 6. Через 2 місяці спостережень, у групах експериментальних тварин, незалежно від обраних методик імплантації мультипотентних мезенхімальних клітин жирової тканини, що пройшли остеогенне диференціювання, досліджували ефективну регенерацію кісткової тканини, що обумовлювалось зменшенням запальної реакції та підтверджувалось суттєвим

покращенням структурно-функціонального стану кісткової тканини. На модельних дефектах кісткової тканини черепа щурів за результатами наших досліджень доведена придатність досліджуваних імплантів, особливо при поєднанні 4 та 6 зразка, які забезпечували повне закриття дефекту за 90 днів.

Дані проведених досліджень підкреслюють та підтверджують вагому роль мультипотентних мезенхімальних клітин жирової тканини як перспективного біоматеріалу, що буде сприяти розвитку новітніх технологій реконструктивної біомедицини, а також сучасним шляхам реконструктивного остеогенезу – клітинної і тканинної інженерії.

**Ключові слова:** мультипотентні мезенхімальні клітини жирової тканини, мінеральна щільність кісткової тканини, мінеральна насиченість кісткової тканини.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Робота являє собою фрагмент науково-дослідної роботи кафедри хірургічної стоматології та щелепно-лицевої хірургії вищого державного навчального закладу України «Буковинський державний медичний університет». збереження регенеративних властивостей тканин і відновлення захисних властивостей анатомічних структур у жителів Північної Буковини», № державної реєстрації 0116U002929.

**Вступ.** окремих процесів, тривалість яких у кролів – 6, у собак – 12, у людей – 17 тижнів [1]. При цьому ділянки кісткоформування чергуються з ділянками резорбції, в яких остеокласти призводять до біодеградації мінерального компонента кістки. При порушенні цього процесу можливе

утворення кісткових дефектів. Морфометаболічні зміни кісткової тканини характеризуються, зокрема, порушенням рівноваги процесів резорбції та регенерації через порушення метаболізму кістки, що, у свою чергу, призводить до зниження щільності кісткової тканини та зменшення її стійкості до різного роду навантажень [2].

Незважаючи на достатньо активну здатність до репарації, самостійного потенціалу кісткової тканини недостатньо, що є серйозною проблемою у реконструктивній щелепно-лицевій хірургії, ортопедії і травматології та потребує застосування матеріалів для відновлення кісткових уражень різної етіології [7]. Застосування стовбурових клітин і тканинної інженерії у стоматології представляє суттєвий інтерес, так як забезпечує інноваційний підхід для розпрацювання матеріалу, який може бути використаний не тільки для утворення втрачених тканин, але і для забезпечення регенерації кісткової тканини [5]. Це й обумовило доцільність проведення нашого дослідження.

**Мета роботи** – визначити перспективність використання тканинних еквівалентів кісткової тканини на основі ММСК-ЖТ для загоєння кісткових дефектів.

**Матеріали та методи дослідження.** Для оцінки перспективності використання ММСК-ЖТ досліджені їх властивості на моделі кісткового дефекту черепа щурів (лінії Вістар). Контрольні групи формувались з урахуванням статі і віку тварин, в усіх випадках з'ясовані межі біологічної норми для усіх тестованих показників [3] (**табл. 1**).

Операцію проводили під загальним наркозом в тім'яній ділянці черепа, при дотриманні правил гуманного поводження з тваринами [4], поширово розсікали шкіру, підшкірно жирову клітковину, апоневротичний шолом. За допомогою бормашини, з одномоментним зрошенням фізіологічним розчином, формували отвори, діаметром 5–6 мм, без ушкодження твердої мозкової оболонки. У подальшому, в утворений дефект імпантували заготовлений матеріал (5 x 5 мм). З експерименту щурів виводили передозуванням наркозу нембуталу у дозах 30–50 мг/кг маси у наступні терміни: 1, 2, 3 місяці.

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

Прижиттєві визначення показників структурно-функціонального стану кісткової тканини експери-

**Таблиця 1** – Загальна характеристика матеріалу дослідження за серіями

| Модель експерименту                                                                                            | Характеристика серії | Кількість тварин |        |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|------------------|--------|
|                                                                                                                |                      | у підгрупах      | всього |
| I – контрольна група (інтактні тварини)                                                                        |                      | 15               | 15     |
| II – група порівняння (спонтанне загоєння дефектів)                                                            | 1 місяць             | 8                | 22     |
|                                                                                                                | 2 місяці             | 7                |        |
|                                                                                                                | 3 місяці             | 7                |        |
| III група (імплантація у кістковий дефект ММСК-ЖТ з остеогенним диференціюванням (ОД))                         | 1 місяць             | 9                | 25     |
|                                                                                                                | 2 місяці             | 8                |        |
|                                                                                                                | 3 місяці             | 8                |        |
| IV група (імплантація у кістковий дефект ММСК-ЖТ з ОД+ЗТП)                                                     | 1 місяць             | 10               | 28     |
|                                                                                                                | 2 місяці             | 9                |        |
|                                                                                                                | 3 місяці             | 9                |        |
| V група (імплантація у кістковий дефект ММСК-ЖТ з ОД + «Колапан»)                                              | 1 місяць             | 9                | 27     |
|                                                                                                                | 2 місяці             | 9                |        |
|                                                                                                                | 3 місяці             | 9                |        |
| VI група (імплантація у кістковий дефект тканинного еквіваленту кісткової тканини (ММСК-ЖТ + ЗТП + «Колапан»)) | 1 місяць             | 9                | 27     |
|                                                                                                                | 2 місяці             | 8                |        |
|                                                                                                                | 3 місяці             | 10               |        |
| Всього тварин                                                                                                  |                      | 144              | 144    |

ментальних тварин здійснювали за допомогою двофотонного рентгенівського денситометра [6] «Prodigy» (GE Medical systems, LUNAR, model 8743, 2005, USA; програма «Experimental animals»). Статистичне обчислення цифрових значень здійснювали на комп'ютері за стандартними статистичними методами [8], на основі яких були опрацьовані алгоритми обчислення введених у таблиці значень (операційна система Linux, база даних MySQL, мова програмування Perl).

**Результати дослідження.** Прижиттєве вивчення структурно-функціонального стану кісткової тканини черепа у ділянці нанесення дефекту показало (**табл. 2**), що у тварин експериментальних груп мінеральна щільність і насиченість кісткової тканини була, на 30 добу спостережень, значно нижче ніж у інтактних тварин I групи,  $p < 0,01$ . При цьому найнижча МЩКТ та МНКТ реєструвалась у тварин II групи, де загоєння кісткового дефекту відбувалось під кров'яним згустком та було на 84,0% та на 51,1%, відповідно, нижче стосовно даних у інтактних тварин I групи,  $p < 0,01$ . У щурів III групи, при імплантації у кістковий дефект ММСК-ЖТ, що пройшли остеогенне диференціювання, МЩКТ була на 68,80% та МНКТ – на 35,45% нижче стосовно даних у тварин контрольної групи,  $p$ ,



**Таблиця 2** – Показники структурно-функціонального стану кісткової тканини у експериментальних тварин на 30 добу спостережень

| Показники                                                   | I група (контроль) | II група (порівняльна) | III група (ММСК-ЖТ з ОД) | IV група (ММСК-ЖТ + ЗТП) | V група (ММСК-ЖТ+ «Колапан») | VI група (ММСК-ЖТ+ ЗТП+ «Колапан») |
|-------------------------------------------------------------|--------------------|------------------------|--------------------------|--------------------------|------------------------------|------------------------------------|
| Мінеральна щільність кісткової тканини (г/см <sup>2</sup> ) | 0,218±<br>±0,003   | 0,035±<br>±0,003°      | 0,068±<br>±0,005°*       | 0,084±<br>±0,005°*       | 0,062±<br>±0,004°*,Δ         | 0,092±<br>±0,06°*                  |
| Мінеральна насиченість кісткової тканини (г)                | 12,58±<br>±0,18    | 6,10±<br>±0,12°        | 8,12±<br>±0,13°*         | 9,29±<br>±0,14°*,■       | 8,00±<br>±0,13°*,Δ           | 9,48±<br>±0,14°*,■,◇               |
| Площа кісткової тканини (см <sup>2</sup> )                  | –                  | 0,08±<br>±0,02         | 0,09±<br>±0,02           | 0,12±<br>±0,03           | 0,09±<br>±0,02               | 0,11±<br>±0,02                     |

**Примітки:** °p<0,01 – достовірна різниця значень стосовно даних I групи (контроль); \*p<0,01 – достовірна різниця значень стосовно даних II групи; °p<0,01 – достовірна різниця значень стосовно даних III групи; Δp<0,01 – достовірна різниця значень стосовно даних IV групи; ◇p<0,01 – достовірна різниця значень стосовно даних V групи.

p<0,01. При заповненні кісткового дефекту ММСК-ЖТ + ЗТП (IV експериментальна група) МЩКТ та МНКТ була на 61,47%, p, p<0,01 та на 26,15%, p–p<0,01, відповідно, нижче ніж у тварин I групи.

Водночас, при заповненні кісткового дефекту ММСК-ЖТ+«Колапан» у щурів V групи МЩКТ була на 71,56% та МНКТ – на 36,41%, нижче стосовно даних у I експериментальній групі, p, p<sub>1</sub>, p<sub>3</sub><0,01. У тварин VI групи, де для заповнення кісткового дефекту використовувався тканинний еквівалент кісткової тканини (ТЕКТ) значення проаналізованих показників були найвищими серед експериментальних груп, однак залишались нижче стосовно даних у контролі: за даними МЩКТ – на 57,80%, p, p<0,01, та за значеннями МНКТ – на 24,65%, p, p<sub>1</sub>, p<sub>4</sub><0,01.

Аналіз значень площі кісткової тканини (ПКТ) показав, що значення цього параметру у тварин груп дослідження, через 30 діб спостережень не відрізнялись статистичною значущістю між собою, p–p<0,05, і коливались від 0,08±0,02 см<sup>2</sup> у тварин II групи до 0,12±0,03 см<sup>2</sup> у щурів IV експериментальної групи.

Прижиттєве дослідження структурно-функціонального стану кісткової тканини у ділянках дефекту черепа експериментальних тварин показало

(табл. 3), що на 60 добу спостережень значення МЩКТ збільшувалось стосовно даних попереднього терміну дослідження, однак залишалось вірогідно нижче: у II групі – на 56,88%; у III групі – на 37,16%, p<0,01, у IV групі – на 16,51%, p<sub>1</sub>, p<0,01, у V групі – на 40,57%, p<0,01 та у VI групі – на 17,41%, p–p<0,01, стосовно даних у інтактних тварин I групи.

Мінеральна насиченість кісткової тканини у ділянках черепа піддослідних тварин була найбільшою у щурів IV та VI груп дослідження, однак залишалась на 10,10%, p<sub>1</sub>, p<0,01, та на 8,59%, p<sub>1</sub>–p<0,01, нижче, відповідно, стосовно даних у контрольній групі, p<0,01. Мінеральна насиченість кісткової тканини у тварин II, III, V груп дослідження дещо збільшилась стосовно даних попереднього терміну спостереження (30 діб), однак залишалась на 35,45%, на 19,40%, p<0,01, та на 18,92%, p<sub>1</sub>, p<0,01 менше, відповідно, стосовно даних у інтактних щурів I групи, p<0,01.

Площа кісткової тканини дефекту черепа експериментальних щурів зростала у представників усіх груп дослідження, однак була мінімальною у II, III та V групах дослідження та коливалась від 0,10±0,04 см<sup>2</sup> у щурів II групи до 0,11±0,04 см<sup>2</sup> у тварин III та V груп, p<0,05. У той же час, максимальна

**Таблиця 3** – Показники структурно-функціонального стану кісткової тканини у експериментальних тварин на 60 добу спостережень

| Показники                                                   | I група (контроль) | II група (порівняльна) | III група (ММСК-ЖТ з ОД) | IV група (ММСК-ЖТ + ЗТП) | V група (ММСК-ЖТ+ «Колапан») | VI група (ММСК-ЖТ+ ЗТП+ «Колапан») |
|-------------------------------------------------------------|--------------------|------------------------|--------------------------|--------------------------|------------------------------|------------------------------------|
| Мінеральна щільність кісткової тканини (г/см <sup>2</sup> ) | 0,218±<br>±0,003   | 0,094±<br>±0,004°      | 0,137±<br>±0,005°*       | 0,182±<br>±0,006°*,■     | 0,130±<br>±0,005°*,Δ         | 0,180±<br>±0,007°*,■,◇             |
| Мінеральна насиченість кісткової тканини (г)                | 12,58±<br>±0,18    | 8,12±<br>±0,13°        | 10,14±<br>±0,15°*        | 11,31±<br>±0,15°*,■      | 10,20±<br>±0,14°*,Δ          | 11,50±<br>±0,15°*,■,◇              |
| Площа кісткової тканини (см <sup>2</sup> )                  | –                  | 0,10±<br>±0,04         | 0,11±<br>±0,04           | 0,26±<br>±0,06°*,■       | 0,11±<br>±0,04Δ              | 0,35±<br>±0,07°*,■,◇               |

**Примітки:** °p<0,01; °°p<0,05 – достовірна різниця значень стосовно даних I групи; \*p<0,01; \*\*p<0,05 – достовірна різниця значень стосовно даних II групи; °p<0,01; °°p<0,05 – достовірна різниця значень стосовно даних III групи; Δp<0,01; ΔΔp<0,05 – достовірна різниця значень стосовно даних IV групи; ◇p<0,01; ◇◇p<0,05 – достовірна різниця значень стосовно даних V групи.

площа кісткової тканини визначалась у щурів, при імплантації у кістковий дефект ММСК-ЖТ + ЗТП (IV група) та при комбінації ММСК-ЖТ + ЗТП + «Колапан» (V група) –  $0,26 \pm 0,06 \text{ см}^2$ ,  $p_1, p_2 < 0,05$  та  $0,35 \pm 0,07$ ,  $p_1, p_4 < 0,01$ ,  $p_2 < 0,05$ , відповідно.

Дослідження структурно-функціонального стану кісткової тканини у ділянці дефекту черепа у експериментальних тварин на 90 добу спостережень показало (табл. 4), що при заповненні кісткового дефекту комбінацією ММСК-ЖТ + ЗТП + «Колапан» (VI група) мінеральна щільність кісткової тканини у ділянці дефекту дорівнювала даним у інтактних щурів I групи ( $0,20 \pm 0,07 \text{ г/см}^3$ ,  $p_1, p_2, p_4 < 0,01$ ,  $p_3 > 0,05$  проти  $0,218 \pm 0,003 \text{ г/см}^3$ ,  $p > 0,05$ ). У піддослідних тварин II, III, IV, V груп значення вивчаемого параметру хоча і збільшувались у даний термін досліджень, однак залишались на 58,72%,  $p < 0,01$ , на 31,19%,  $p, p_1 < 0,01$ , на 6,88%,  $p < 0,05$ ,  $p_1 - p_2 < 0,01$  та на 32,57%,  $p, p_1 < 0,01$ ,  $p_3 < 0,01$  стосовно даних у тварин I групи, відповідно.

Звертало увагу, що через 3 місяці експерименту, у щурів, де у кістковий дефект черепа були імплантовані комбінації ММСК-ЖТ + ЗТП (IV група) та ММСК-ЖТ + ЗТП + «Колапан» (VI група), мінеральна насиченість кісткової тканини дорівнювала даним у інтактних тварин I групи,  $p > 0,05$ ,  $p_3 > 0,05$ . При цьому, у піддослідних щурів решта груп значення МНКТ були вірогідно нижче у порівнянні з даними у інтактних тварин: у II групі – на 31,64%,  $p < 0,01$ , у III групі – на 14,0%,  $p - p_1 < 0,01$  та у V групі – на 15,10%,  $p - p_1 < 0,01$ ,  $p_3 < 0,01$ .

У даний термін спостережень у тварин експериментальних груп значно збільшилась площа кісткової тканини у ділянці дефекту черепа. Однак, максимальне зростання значень проаналізованого параметру визначали у щурів IV групи –  $0,43 \pm 0,07 \text{ см}^2$ ,  $p_1 - p_2 < 0,05$ , та у VI групі –  $0,50 \pm 0,07 \text{ см}^2$ ,  $p_1 - p_2 < 0,05$ ,  $p_4 < 0,05$ ,  $p_3 > 0,05$ . У щурів II, III та V експериментальних груп дані площі кістко-

вого дефекту дорівнювали між собою та коливались від  $0,25 \pm 0,05 \text{ см}^2$  у II піддослідній групі до  $0,26 \pm 0,05 \text{ см}^2$  у III,  $p_1 > 0,05$  та V групах,  $p_1 - p_2 < 0,01$ ,  $p_3 < 0,05$ .

**Обговорення отриманих результатів.** Отже, через 30 діб спостережень, на модельному дефекті кісток черепа лабораторних тварин за даними нашого досліджень визначені остеопластичні властивості тканинних еквівалентів кісткової тканини на основі ММСК-ЖТ, що пройшли остеогенне диференціювання, особливо комбінацій «ММСК-ЖТ + ЗТП» та «ММСК-ЖТ + ЗТП + Колапан», які можуть забезпечувати регенерацію кісткової тканини [9, 11]. Через 2 місяці спостережень, у групах експериментальних тварин, незалежно від обраних методик імплантації ММСК-ЖТ, що пройшли остеогенне диференціювання, досліджували ефективну регенерацію кісткової тканини [13], що обумовлювалось зменшенням запальної реакції та позитивною динамікою значень маркерів кісткового ремоделювання та підтверджувалось суттєвим покращенням структурно-функціонального стану кісткової тканини [10, 13]. На модельних дефектах кісткової тканини черепа щурів за результатами наших досліджень доведена придатність досліджуваних імплантів, особливо при поєднанні ММСК-ЖТ + ЗТП та ММСК-ЖТ + ЗТП + «Колапан», які забезпечували повне закриття дефекту за 90 діб.

**Висновки.** Дані проведених досліджень підкреслюють та підтверджують вагому роль ММСК-ЖТ як перспективного біоматеріалу, що буде сприяти розвитку новітніх технологій реконструктивної біомедицини, а також сучасним шляхам реконструктивного остеогенезу – клітинної і тканинної інженерії.

**Перспективи подальших досліджень.** Планується провести ще ряд молекулярних, біохімічних, гістологічних, досліджень, щоб остаточно довести доцільність використання ММСК-ЖТ в реконструктивній медицині.

**Таблиця 4** – Показники структурно-функціонального стану кісткової тканини у експериментальних тварин на 90 добу спостережень

| Показники                                                  | I група (контроль) | II група (порівняльна)  | III група (ММСК-ЖТ з ОД)   | IV група (ММСК-ЖТ + ЗТП)                    | V група (ММСК-ЖТ + «Колапан»)    | VI група (ММСК-ЖТ + ЗТП + «Колапан»)               |
|------------------------------------------------------------|--------------------|-------------------------|----------------------------|---------------------------------------------|----------------------------------|----------------------------------------------------|
| Мінеральна щільність кісткової тканини ( $\text{г/см}^2$ ) | $0,218 \pm 0,003$  | $0,090 \pm 0,004^\circ$ | $0,150 \pm 0,005^{\circ*}$ | $0,203 \pm 0,006^{\circ\circ*}\blacksquare$ | $0,147 \pm 0,005^{\circ*}\Delta$ | $0,210 \pm 0,07^{*\blacksquare}\diamond$           |
| Мінеральна насиченість кісткової тканини (г)               | $12,58 \pm 0,18$   | $8,60 \pm 0,13^\circ$   | $10,82 \pm 0,15^{\circ*}$  | $10,24 \pm 0,15^{*\blacksquare}$            | $10,68 \pm 0,14^{\circ*}\Delta$  | $12,36 \pm 0,15^{*\blacksquare}\diamond$           |
| Площа кісткової тканини ( $\text{см}^2$ )                  | –                  | $0,25 \pm 0,05$         | $0,26 \pm 0,04$            | $0,43 \pm 0,07^{**}\blacksquare$            | $0,26 \pm 0,04^{\Delta\Delta}$   | $0,50 \pm 0,07^{**}\blacksquare, \diamond\Diamond$ |

**Примітки:**  $^\circ p < 0,01$ ;  $^{\circ\circ} p < 0,05$  – достовірна різниця значень стосовно даних контрольної групи;  $^* p_1 < 0,01$ ;  $^{**} p_1 < 0,05$  – достовірна різниця значень стосовно даних II групи;  $^\blacksquare p_2 < 0,01$ ;  $^{**}\blacksquare p_2 < 0,05$  – достовірна різниця значень стосовно даних III групи;  $\Delta p_3 < 0,01$ ;  $\Delta\Delta p_3 < 0,05$  – достовірна різниця значень стосовно даних IV групи;  $\diamond p_4 < 0,01$ ;  $\diamond\Diamond p_4 < 0,05$  – достовірна різниця значень стосовно даних V групи.

## References

1. Coleman SR, Mazzola RF, Q L, Lee Pu. *Fat Injection: from filling to regeneration*. 2nd ed. New York: CRC Press; 2016. 900 p.
2. Mazurkevych AI, Maliuk MO, Tkachenko SM, Kharkevych, YuO. Study of biocompatibility of hemostatic sponges with the barrel cages of marrow of rabbit during cultivation of in vitro. *Bulletin of the Sumy National Agrarian University*. 2015; 1(34): 7–11.
3. Aggarwal S, Pittenger MF. Human mesenchymal stem cells modulate allogeneic immune cell responses. *Blood*. 2015; 105: 1815–22. PMID: 15494428. DOI: 10.1182/blood-2004-04-1559
4. Augello A, Tasso R, Negrini SM, Amateis A, Indiveri F, Cancedda R, et al. Bone marrow mesenchymal progenitor cells inhibit lymphocyte proliferation by activation of the programmed death 1 pathway. *Eur J Immunol*. 2013; 43: 1482–90. PMID: 15827960. DOI: 10.1002/eji.200425405
5. Mangashetti LS, Khapli SM, Wani MR. IL-4 inhibits bone-resorbing activity of mature osteoclasts by affecting NF-kappa B and Ca<sup>2+</sup> signaling. *J Immunol*. 2017; 175: 917–25. PMID: 16002690. DOI: 10.4049/jimmunol.175.2.917
6. Quarto R, Mastrogiacomo M, Cancedda R, Kutepov SM, Mukhachev V, Lavroukov A, et al. Repair of large bone defects with the use of autologous bone marrow stromal cells. *N Engl J Med*. 2011; 344 (5): 385–6. PMID: 11195802. DOI: 10.1056/NEJM200102013440516
7. Roodman GD. Role of cytokines in the regulation of bone resorption. *Calcif Tissue Int*. 2013; 1 (61): 94–8. PMID: 8275387. doi: 10.1007/BF01673412
8. Pittenger MF, Mackay AM, Beck SC, Jaiswal RK, Douglas R, Mosca JD, et al. Multilineage potential of adult human mesenchymal stem cells. *Science*. 2015; 284: 143–7. PMID: 10102814. DOI: 10.1126/science.284.5411.143
9. Gimble J, Guilak F. Adipose-derived adult stem cells: isolation, characterization, and differentiation potential. *Cytotherapy*. 2013; 5: 362–9. PMID: 14578098. DOI: 10.1080/14653240310003026
10. Yamanaka S. Pluripotency and nuclear reprogramming. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series B: Biological Sciences*. 2016; 363(1500): 2079–87. PMID: 18375377. PMCID: PMC2610180. DOI: 10.1098/rstb.2008.2261
11. Amabile G, Meissner A. Induced pluripotent stem cells: current progress and potential for regenerative medicine. *Trends in Molecular Medicine*. 2014; 15(2): 59–68. PMID: 19162546. DOI: 10.1016/j.molmed.2008.12.003
12. Friedenstein AJ, Petrakova KV, Kurolesova AI, Frolova GP. Heterotopic of bone marrow. Analysis of precursor cells for osteogenic and hematopoietic tissues. *Transplantation*. 2014; 6: 230–47. PMID: 5654088
13. Planat-Benard V, Silvestre JS, Cousin B, André M, Nibbelink M, Tamarat R, et al. Plasticity of human adipose lineage cells toward endothelial cells: physiological and therapeutic perspectives. *Circulation*. 2010; 109(5): 656–63. PMID: 14734516. DOI: 10.1161/01.CIR.0000114522.38265.61

УДК 611-018.4:612.014.085

# СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ КОСТНОЙ ТКАНИ ПРИ ПРИМЕНЕНИИ ТКАНЕВЫХ ЭКВИВАЛЕНТОВ КОСТНОЙ ТКАНИ НА ОСНОВЕ ММСК-ЖТ

**Бамбуляк А. В.**

**Резюме.** Применение стволовых клеток и тканевой инженерии в стоматологии представляет существенный интерес, так как обеспечивает инновационный подход для разработки материала, который может быть использован не только для образования утраченных тканей, но и для обеспечения регенерации костной ткани.

**Цель** – определить перспективность использования тканевых эквивалентов костной ткани на основе мультипотентных мезенхимальных клеток жировой ткани для заживления костных дефектов.

Модель костного дефекта формировали в теменной области черепа крыс. В образованный дефект имплантировали заготовленный материал. Показатели структурно-функционального состояния костной ткани экспериментальных животных осуществляли с помощью двуфотонного рентгеновского денситометра «Prodigy» (GE Medical systems, LUNAR, model 8743, 2005, USA; программа «Experimental animals»). Полученные результаты обработаны статистически.

Через 30 суток наблюдений, на модельном дефекте костей черепа лабораторных животных по данным нашего исследования определены остеопластические свойства тканевых эквивалентов костной ткани на основе мультипотентных мезенхимальных клеток жировой ткани, прошедших остеогенную дифференциацию, особенно образец 4 и 6. Через 2 месяца наблюдений в группах экспериментальных животных, независимо от выбранных методик имплантации мультипотентных мезенхимальных клеток жировой ткани, прошедших остеогенную дифференциацию, исследовали эффективную регенерацию костной ткани, что объяснялось уменьшением воспалительной реакции и подтверждалось существенным

улучшением структурно-функционального состояния костной ткани. На модельных дефектах костной ткани черепа крыс по результатам наших исследований доказана пригодность исследуемых имплантов, особенно при сочетании 4 и 6 образца, которые обеспечивали полное закрытие дефекта за 90 суток.

Данные проведенных исследований подчеркивают и подтверждают важную роль мультипотентных мезенхимальных клеток жировой ткани как перспективного биоматериала, что будет способствовать развитию новейших технологий реконструктивной биомедицины, а также современным путям реконструктивного остеогенеза – клеточной и тканевой инженерии.

**Ключевые слова:** мультипотентные мезенхимальные клетки жировой ткани, минеральная плотность костной ткани, минеральная насыщенность костной ткани.

UDC 611-018.4:612.014.085

**Structural-Functional State of Bone Tissue in the Application of Tissue Equivalents of Bone Tissue on the Basis of Multipotent Mesenchymal Cells of Adipose Tissue**  
**Bambuliak A.**

**Abstract.** The use of stem cells and tissue engineering in dentistry is of considerable interest as it provides an innovative approach to the development of material that can be used not only for the production of lost tissues but also for the maintenance of bone tissue regeneration.

*The purpose of the study* was to determine the promising use of tissue bone equivalents based on multipotent mesenchymal fatty tissue cells to heal bone defects.

*Material and methods.* Control groups were formed taking into account the sex and age of animals, in all cases, the boundaries of the biological standard for all tested parameters were clarified. To evaluate the promising use of multipotent mesenchymal cells of adipose tissue, their properties on the model of skull bone defect in rats (Wistar line) were investigated. The operation was performed under general anesthesia in the parietal region of the skull. With the help of a drill we formed holes, with a diameter of 5-6 mm, without damage to the solid cerebellum. Then material was implanted into the formed defect. Determinations of the structural-functional status of bone tissue of experimental animals were performed using the two-photon X-ray densitometer "Prodigy" (GE Medical systems, LUNAR, model 8743, 2005, USA). Statistical computation of numerical values was performed on a computer using standard statistical methods based on which algorithms for calculating the values were input into the table (Linux operating system, MySQL database, Perl programming language) and worked out.

*Results and discussion.* The research results showed that after 30 days of observations, there were osteoplastic properties of the tissue equivalent of bone tissue on the basis of multipotent mesenchymal cells of adipose tissue based on osteogenic differentiation, especially combinations of samples 4 and 6, which provided bone tissue regeneration. It happened on the model defect of the skull bones of laboratory animals. After 2 months of observation, the experimental group animals had the effective regeneration of bone tissue, irrespective of the chosen methods of implantation of multipotent mesenchymal cells of adipose tissue which underwent osteogenic differentiation. It was determined by the decrease of inflammatory reaction and the positive dynamics of values of bone remodeling markers and confirmed by significant improvement of the structural-functional state bone tissue. According to the results of our research, the model defects of bone tissue of the skull of rats demonstrated the suitability of the investigated implants, especially when combined with samples 4 and 6, which ensured the complete closure of the defect for 90 days.

*Conclusion.* The data of the conducted research emphasize and confirmed the important role of multipotent mesenchymal cells of adipose tissue as a perspective biomaterial. This will promote the development of the newest technologies of reconstructive biomedicine, as well as modern ways of reconstructive osteogenesis in cell and tissue engineering.

**Keywords:** multipotent mesenchymal cells of adipose tissue, mineral density of bone tissue, mineral saturation bone tissue.

*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 27.05.2019 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування



DOI: 10.26693/jmbs04.05.045

УДК 611.018.41:616-056.257-092

Гарাপко Т. В.<sup>1</sup>, Матешук-Вацеба Л. Р.<sup>2</sup>

## ЗМІНИ СТРУКТУРНОЇ ОРГАНІЗАЦІЇ КОМПОНЕНТІВ ТА СУДИННОГО РУСЛА СЕЛЕЗІНКИ ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМУ ОЖИРІННІ

<sup>1</sup>Ужгородський національний університет, медичний факультет,  
кафедра анатомії людини та гістології, Україна

<sup>2</sup>Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького,  
кафедра нормальної анатомії, Україна

garapkotv@gmail.com

У статті наведені та проаналізовані результати дослідження щодо змін структурної організації компонентів та судинного русла селезінки при ожирінні у білих щурів самок та самців репродуктивного віку.

*Метою* дослідження було встановлення гістологічних змін структурних компонентів та судинного русла селезінки через різні терміни експериментального ожиріння.

Дослідження проведено на 66 білих щурах репродуктивного віку (4,0–5,0 місяці) масою 160–220 г. Мікроанатомію структурних компонентів селезінки білих щурів за умов фізіологічної норми дослідили на 10 інтактних тваринах. Експериментальних тварин поділено на 4 групи. За допомогою біохімічного аналізу крові визначали рівень загального холестерину, ліпопротеїдів високої щільності та ліпопротеїдів низької щільності.

Через п'ять тижнів експерименту як у щурів-самців так і в щурів-самок спостерігається розширення та кровонаповнення венозних пазух червоної пульпи, артерії з потовщеною стінкою, повнокровні. Вени деформовані, розширені, повнокровні. Наявні численні макрофаги, в цитоплазмі яких залишки гемосидерину. Через шість тижнів численні лімфоїдні вузлики містять світлий, видовженої форми гермінативний центр, перекладки потовщені, набряклі. Через сім тижнів кровоносних капілярів набрякла, ядерна частина ендотеліоцитів займає частину просвіту, навколосудинний набряк. Через вісім тижнів спостерігається імуноіндукуючий ефект з посиленою проліферацією активованих лімфоцитів та їх подальшим диференціюванням у плазматичні клітини.

У результаті проведеного дослідження виявлено збільшення кількості моноцитів, макрофагів та плазматичних клітин в паренхімі селезінки, а також збільшення рівня загального холестерину, ліпопротеїдів високої та низької щільності у крові. У цитоплазмі макрофагів та в міжклітинних просторах скупчення

гемосидерину. Частка ретикулярної сполучної тканини в селезінкових тяжах зростає. Вени червоної пульпи повнокровні. При збільшенні тривалості експерименту патологічні зміни поглиблюються.

**Ключові слова:** ожиріння, експеримент, селезінка, лімфоцити, біла пульпа, червона пульпа.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Дане дослідження є частиною комплексної теми «Структурна організація, ангіоархітектоніка та антропометричні особливості органів у внутрішньо- та позаутробному періодах розвитку, за умов впливу екзо- та ендогенних факторів», № державної реєстрації 0115U000041.

**Вступ.** Ожиріння – це хронічне рецидивуюче захворювання, основною ознакою якого є накопичення надлишкової кількості жирової тканини. Характеризується порушенням обміну речовин та тривалим надходження в організм енергії більше ніж витрачається [7, 11].

Донедавна ожиріння сприймалося лише як естетична проблема. Проте в сучасній літературі зустрічається все більше інформації про ускладнення перебігу хронічних захворювань у людей з ожирінням [2, 11, 13–15]. Саме це спонукає науковців до виявлення причини цього захворювання, до вивчення впливу надлишкової жирової тканини в організмі на структурні компоненти та судинне русло різних органів і тканин. Розуміння патогенезу процесу призведе до розуміння нових методик профілактики та лікування ускладнень.

У джерелах літератури описано вплив експериментального ожиріння на печінку, нирки, судини та деякі інші органи [7, 11, 12]. Актуальним завданням є дослідження впливу ожиріння на структурно-функціональну організацію органів імунної системи за умов експерименту, адже саме вони забезпечують боротьбу всього організму з чужорідними антигенами [8–10].

**Мета дослідження.** Вивчити зміни структурних компонентів та судинного русла селезінки щурів при експериментальному ожирінні.

**Матеріал та методи дослідження.** Дослідження проведено на 66 білих щурах репродуктивного віку (4,0–5,0 місяці) масою 160–220 г.

Мікроанатомію структурних компонентів селезінки білих щурів за умов фізіологічної норми дослідили на 10 інтактних тваринах. Експериментальних тварин поділено на 4 групи: перша група (10 тварин), яких упродовж п'яти тижнів годували висококалорійною дієтою; друга група (10 тварин), яких протягом шести тижнів годували висококалорійною дієтою; третя група (10 тварин), яких протягом семи тижнів годували висококалорійною дієтою; четверта група (10 тварин), яких протягом восьми тижнів годували висококалорійною дієтою. В кожній групі було 5 щурів-самців та 5 щурів-самок. Висококалорійна дієта досягалася завдяки тому, що в їжу додавали глютамат натрію в дозі 67 мг/кг маси тіла щура, а в воду – 20% розчин фруктози.

Контролем слугували 16 білих щурів, які замість висококалорійної дієти отримували стандартний харчовий раціон віварію.

Усіх піддослідних тварин утримували в умовах віварію Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького. Дослідження проводили згідно положень «Європейської конвенції щодо захисту хребетних тварин, яких використовують в експериментальних та інших наукових цілях (Страсбург, 1986), Директивам Ради Європи 86/609/ЕЕС (1986), Закону України № 3447-IV «Про захист тварин від жорстокого поводження», загальних етичних принципів експериментів на тваринах, ухвалених Першим національним конгресом України з біоетики (2001).

Зображення з гістологічних препаратів селезінки на монітор комп'ютера виводили з мікроскопу MICROMed SEO SCAN та за допомогою відеокамери Vision CCD Camera. Дослідження проводили у визначені терміни досліду в препаратах забарвлених гематоксиліном і еозином та азаном.

За допомогою біохімічного аналізу крові визначали рівень загального холестерину, ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ) та ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ).

**Результати дослідження.** Селезінка є вторинним лімфоїдним органом, в якому відбувається антигензалежна проліферація та диференціація Т- і В-лімфоцитів. Зовні селезінка оточена капсулою, від якої відходять перекладки. Також строму органа утворюють ретикулярні волокна та ретикулярні клітини. Побудована селезінка з червоної та білої пульпи. Червона пульпа містить клітини крові, що

оточені ретикулярними клітинами, а біла пульпа складається із селезінкових лімфоїдних вузликів та навколоартеріоларних лімфоїдних піхв (**рис. 1**).

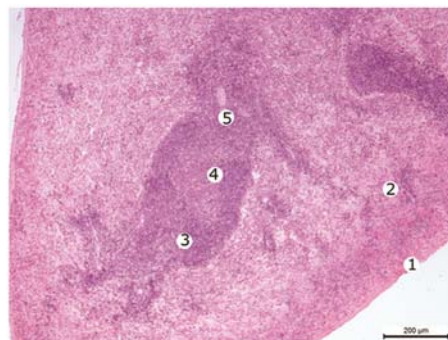


**Рис. 1.** Фрагмент селезінки інтактного білого щура-самця. Забарвлення гематоксиліном і еозином. Мікропрепарат. Об.×10, ок.×10:

- 1 – капсула; 2 – червона пульпа; 3 – біла пульпа;
- 4 – центр розмноження лімфоїдного вузлика;
- 5 – центральна артерія

Рівень загального холестерину в крові білих щурів-самців упродовж експерименту зростає і через вісім тижнів у 1,5 рази перевищує показник інтактних тварин. Рівень загального холестерину в крові білих щурів-самок упродовж експерименту має коливальний характер, максимально зростає через вісім тижнів дослідження та перевищує у 2,4 рази показник інтактних тварин (**табл. 1**).

**Таблиця 1** – Показники рівня загального холестерину в крові білих щурів, ммоль/л ( $M \pm m$ )

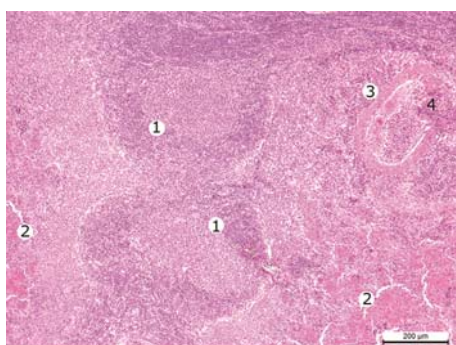
| Назва групи      | Білий щур-самець | Білий щур-самка |
|------------------|------------------|-----------------|
| Інтактні тварини | 2,4±0,07         | 2,0±0,05        |
| I група          | 2,9±0,01         | 2,6±0,02        |
| II група         | 2,9±0,02         | 2,4±0,01        |
| III група        | 3,1±0,01         | 2,5±0,01        |
| IV група         | 3,7±0,01         | 4,8±0,05        |

Рівень ЛПВЩ у крові білих щурів-самців та щурів-самок упродовж експерименту має коливальний характер, через вісім тижнів дослідження у 3,15 та 2,48 рази відповідно перевищує показники інтактних тварин. Рівень ЛПНЩ в крові білих щурів-самців та щурів-самок упродовж експерименту також має коливальний характер, через вісім тижнів дослідження у 3,3 та 1,7 рази відповідно перевищує показники інтактних тварин (**табл. 2**).

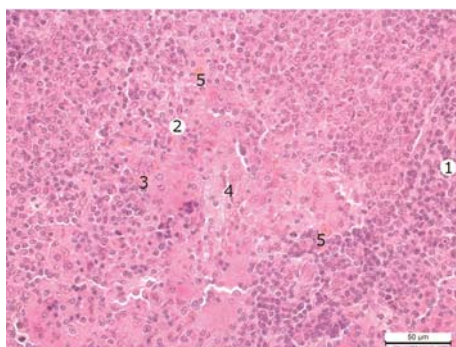
Через п'ять тижнів експерименту як у щурів-самців так і в щурів-самок спостерігається розширення та кровонаповнення венозних пазух червоної пульпи (**рис. 2**). Артерії з потовщеною стінкою, повнокровні. Вени деформовані, розширені, повнокровні. Спостерігаються численні макрофаги, в цитоплазмі яких залишки гемосидерину (**рис. 3**).

**Таблиця 2** – Показники рівня ЛПВЩ та ЛПНЩ в крові білих щурів, ммоль/л ( $M \pm m$ )

| Назва групи      | Білий щур-самець | Білий щур-самка | Білий щур-самець | Білий щур-самка |
|------------------|------------------|-----------------|------------------|-----------------|
|                  | ЛПВЩ             |                 | ЛПНЩ             |                 |
| Інтактні тварини | 0,2±0,02         | 0,25±0,01       | 0,39±0,02        | 0,4±0,01        |
| I група          | 0,6±0,01         | 0,61±0,01       | 0,6±0,02         | 0,67±0,02       |
| II група         | 0,44±0,01        | 0,4±0,01        | 0,56±0,01        | 0,6±0,02        |
| III група        | 0,61±0,02        | 0,85±0,02       | 0,77±0,03        | 0,94±0,02       |
| IV група         | 0,63±0,01        | 0,62±0,01       | 1,29±0,04        | 0,67±0,01       |

**Рис. 2.** Фрагмент селезінки білого щура-самки через п'ять тижнів експерименту. Забарвлення гематоксиліном і еозином. Мікропрепарат. Об.×10, ок.×10:

- 1 – лімфоїдні вузлики із гермінативними центрами;  
2 – повнокровні венозні пазухи червоної пульпи;  
3 – артерія з пошкодженою стінкою (4)

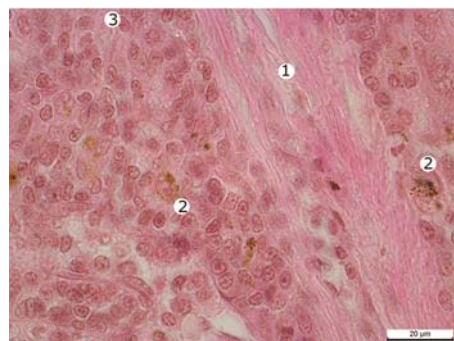
**Рис. 3.** Фрагмент селезінки білого щура-самки через п'ять тижнів експерименту. Забарвлення гематоксиліном і еозином. Мікропрепарат. Об.×40, ок.×10:

- 1 – біла пульпа; 2 – червона пульпа; 3 – поперечний переріз кровоносного капіляра; 4 – поздовжній переріз кровоносного капіляра; 5 – скупчення гемосидерину

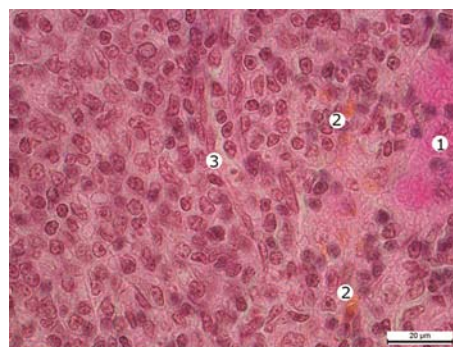
Зростає кількість некротично змінених клітин. Трапляються судини з пошкодженою стінкою, що призводить до виходу формених елементів крові в паренхіму органа (**рис. 2**).

Через шість тижнів експерименту як у щурів-самців, так і в щурів-самок чітко диференціюється біла та червона пульпа. Численні лімфоїдні вузлики містять світлий, видовженої форми гермінатив-

ний центр. Перекладки потовщені, набряклі. Стінки деяких судин набряклі, просвіт заповнений елементами крові. Навколо судин розташовані залишки гемосидерину (**рис. 4**).

**Рис. 4.** Фрагмент селезінки білого щура-самця через шість тижнів експерименту. Забарвлення гематоксиліном і еозином. Мікропрепарат. Об.×100, ок.×10:  
1 – розширена і набрякла перекладка; 2 – макрофаги, в цитоплазмі яких залишки гемосидерину; 3 – лімфоцити

Через сім тижнів висококалорійної дієти як в щурів-самців так і в щурів-самок кількість моноцитів, макрофагів та плазмоцитів зростає. Залишки гемосидерину трапляються як в цитоплазмі макрофагів, так і в міжклітинних просторах (**рис. 5**). Частка ретикулярної сполучної тканини в селезінкових тяжах зростає. Вени червоної пульпи повнокровні, стінка кровоносних капілярів набрякла, ядерна частина ендотеліоцитів займає частину просвіту. Спостерігається навколосудинний набряк.

**Рис. 5.** Фрагмент селезінки білого щура-самки через сім тижнів експерименту. Забарвлення гематоксиліном і еозином. Мікропрепарат. Об.×100, ок.×10:

- 1 – червона пульпа; 2 – гемосидерин; 3 – поздовжній переріз кровоносного капіляра

Через вісім тижнів висококалорійної дієти як в щурів-самців так і в щурів-самок в паренхімі селезінки частка ретикулярної сполучної тканини в селезінкових тяжах зростає. Спостерігається імуніндукуючий ефект з посиленою проліферацією



активованих лімфоцитів та їх подальшим диференціюванням у плазматичні клітини. Артерії з потовщеною набряклою стінкою, вени розширені і повнокровні (рис. 6).

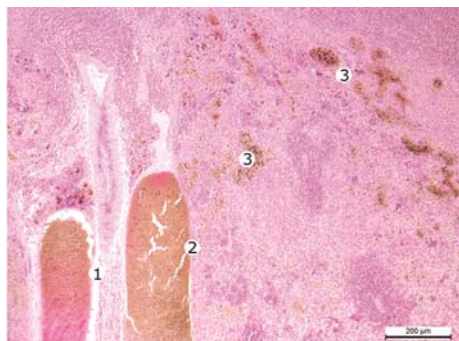


**Рис. 6.** Фрагмент селезінки білого щура-самки через вісім тижнів експерименту. Забарвлення гематоксином і еозином. Мікропрепарат. Об.×10, ок.×10:

1 – розширена і повнокровна селезінкова артерія та вена (2) у воротах; 3 – скупчення гемосидерину

**Обговорення отриманих результатів.** Схожі зміни судинного русла селезінки, а саме розширення просвіту вен, венозне повнокрів'я, в червоній пульпі розширення пазух, описані на 21 добу в умовах клітинної дегідратації на фоні посттравматичної регенерації великогомілкової кістки [3]. Зростання числа тучних клітин та плазматичних, різке збільшення залізовмісного пігменту у паренхімі селезінки експериментальних щурів виявлено при дії на організм наночастинок діоксиду кремнію та ацетату свинцю [1].

При дії 2 мкл екстракту арніки гірської на 20 г маси миші, який вносили до корму, лімфоїдні фолікули втратили чітко виражену структуру [5].

При введенні лікарських речовин у вигляді тіотриазоліну та настоянки ехінацеї після впливу у толуолу відбувається зменшення відсоткового вмісту білої пульпи, площі світлих центрів лімфоїдних вузликів, маргінальної зони [4].

Вищенаведені зміни в паренхімі селезінки є подібними до отриманих нами, що можна пояснити як прояв загальної адаптаційно-приспосувальної реакції організму.

При експериментальному ожирінні, викликаному висококалорійною дієтою, у щурів виявлено збільшення кількості лімфоцитів у паренхімі тимуса. Спостерігається повнокрів'я судин, набряк паренхіми [6]. Тимус та селезінка є імунними органами, зміни викликані ожирінням призводять до постійної імунної активності.

### Висновки

1. Кількість макрофагів, моноцитів та плазматичних клітин в паренхімі селезінки при експериментальному ожирінні збільшується, що є ознакою постійної імунної активності.
2. Артерії з потовщеною стінкою, повнокровні, вени розширені та повнокровні. Синуси червоної пульпи розширені, гемосидерин в просвіті венозних пазух. Макрофаги наповнені краплями гемосидерину.
3. Встановлено зростання рівня загального холестерину, ліпопротеїдів високої та низької щільності в біохімічному аналізі крові при експериментальному ожирінні.

### Перспективи подальших досліджень

у цьому напрямку пов'язані з подальшим вивченням морфометричних та електронно-мікроскопічних змін структурних компонентів селезінки щурів через різні терміни експериментального ожиріння.

### References

1. Bandas IA, Kuliczka MI, Korda MM. Strukturni zminy pechinky, nyrok ta selezinky shhuriv pry diyi nanochastynok dioksydu kremniyu ta acetatu svynicyu [Structural changes in liver, kidney and spleen of rats under the influence of silicon dioxide nanoparticles and lead acetate]. *Visnyk problem biologiyi i medychny*. 2017; 0 (135): 322-7. [Ukrainian]
2. Bondarenko OA. Strukturnye izmeneniya podzheludochnoj zhelezy pri hronicheskom pankreatite na fone ozhireniya [Structural changes in the pancreas in chronic pancreatitis against obesity]. *Gastroenterologiya. Dnipropetrovsk*. 2012; 46: 228-33. [Russian]
3. Vasiko LV, Kiptenko LI, Gortynska OM, Prykhodko OO. Morfologichni zminy selezinky shhuriv v umovakh klitynnoyi dehidrataciyi na foni posttravmatychnoyi regeneraciyi velykogomilkovoyi kistky [Morphological changes of spleen of rats in conditions of cellular dehydration on the background of posttraumatic regeneration of the tibia]. *Svit biologiyi ta medychny*. 2014; 3(45): 105-7. [Ukrainian]
4. Voloshyn VM. Efekty tiotriazolinu ta nastoyanky ekhinatseyi na gistomorfometrychni pokaznyky selezinky shhuriv, yaki zaznavaly ingalyatsynogo vplyvu toluolu [Effects of thiotriazoline and tinctan echinacea on histomorphometric indices of the spleen of rats exposed to toluene inhalation]. *Ukrayinskyi morfologichnyy almanakh*. 2011; 9(3): 59-61. [Ukrainian]
5. Shemediyuk NP, Zajcev OO, Bucyak VI. Gistologichni zminy selezinky, pechinky, nyrok tvaryn za diyi bioaktyvnykh kompleksiv [Histological changes of the spleen, liver, kidney of animals in the action of bioactive complexes]. *Sovremennyye problemy toksikologii*. 2010; 2-3: 54-7. [Ukrainian]
6. Yakubczova IV, Khilko TD, Savyczka IM, Konopelnyuk VV, Preobrazhenska TD, Makaj Sh. Vplyv Trigonella foenum graecum L. na stan imunokompetentnykh organiv za umov diyetindukovanogo ozhirinnya u shhuriv [Influence of



- Trigonella foenum graecum L. on the condition of immunocompetent organs under diet induced obesity in rats]. *Scientific Journal «ScienceRise: Biological Science»*. 2016; 3(3): 53–60. [Ukrainian]
7. Altunkaynak BZ, Ozbek E. Overweight and structural alterations of the liver in female rats fed a high-fat diet: a stereological and histological study. *Turk J Gastroenterol*. 2009 Jun; 20(2): 93-103. PMID: 19530041
  8. Bronte V, Pittet MJ. The spleen in local and systemic regulation of immunity. *Immunity*. 2013; 39: 806-18. PMID: 24238338. PMCID:PMC3912742. DOI: 10.1016/j.immuni.2013.10.010
  9. Buchan L, Aubin CR, Fisher AL, Hellings A, Castro M, Al-Nakkash L, et al. High-fat, high-sugar diet induces splenomegaly that is ameliorated with exercise and genistein treatment. *BMC Res Notes*. 2018; 11(1): 752-8. PMID: 30348225. PMCID: PMC6198361. DOI: 10.1186/s13104-018-3862-z
  10. Elmore SA. Enhanced histopathology of the immune system: a review and update. *Toxicologic Pathology*. 2012; 40(2): 148-56. PMID: 22089843. PMCID: PMC3465566. DOI: 10.1177/0192623311427571
  11. Hajer GR, van Haefen TW, Visseren FLJ. Adipose tissue dysfunction in obesity, diabetes, and vascular diseases. *Eur Heart J*. 2008; 29(24): 2959-71. PMID: 18775919. DOI: 10.1093/eurheartj/ehn387
  12. Hall JE. The kidney, hypertension and obesity. *Hypertension*. 2003; 41(3): 625-33. PMID: 12623970. DOI:10.1161/01.HYP.0000052314.95497.78
  13. Kothari V, Luo Y, Tornabene T, O'Neill AM, Greene MW, Geetha T, et al. High fat diet induces brain insulin resistance and cognitive impairment in mice. *Biochim Biophys Acta*. 2017; 1863(2): 499-508. PMID: 27771511. DOI: 10.1016/j.bbdis.2016.10.006
  14. Pawelec G, Goldeck D, Derhovanessian E. Inflammation, ageing and chronic disease. *Curr Opin Immunol*. 2014; 29: 23-8. PMID: 24762450. DOI: 10.1016/j.coi.2014.03.007
  15. Wang HJ, Si QJ, Shan ZL, Guo YT, Lin K, Zhao XN, et al. Effects of body mass index on risks for ischemic stroke, thromboembolism, and mortality in Chinese atrial fibrillation patients: a single-center experience. *PLoS One*. 2015; 10(4): 231-42. PMID: 25848965. PMCID: PMC4388788. DOI:10.1371/journal.pone.0123516

УДК 611.018.41:616-056.257-092

# **ИЗМЕНЕНИЯ СТРУКТУРНОЙ ОРГАНИЗАЦИИ КОМПОНЕНТОВ И СОСУДИСТОГО РУСЛА СЕЛЕЗЕНКИ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ОЖИРЕНИИ**

**Гарапко Т. В., Матешук-Вацеба Л. Р.**

**Резюме.** В статье приведены и проанализированы данные экспериментального исследования, которое проводилось на белых крысах самках и самцах репродуктивного возраста.

**Целью** исследования является установление гистологических изменений структурных компонентов и сосудистого русла селезенки крыс через различные сроки экспериментального ожирения.

Исследование проведено на 66 белых крысах репродуктивного возраста (4,0–5,0 месяца) массой 160–220 г. Микроанатомию структурных компонентов селезенки белых крыс в условиях физиологической нормы исследовали на 10 интактных животных. Экспериментальные животные разделены на 4 группы. С помощью биохимического анализа крови определяли уровень общего холестерина, липопротеидов высокой плотности и липопротеидов низкой плотности.

Через пять недель эксперимента как у крыс-самцов так и у крыс-самок наблюдается расширение и кровенаполнение венозных пазух красной пульпы, артерии с утолщенной стенкой, полнокровные. Вены деформированы, расширенные, полнокровные. Имеющиеся многочисленные макрофаги, в цитоплазме которых остатки гемосидерина. Через шесть недель многочисленные лимфоидные узелки содержат светлый, удлинённой формы герминативный центр, перекладки утолщенные, набухшие. Через семь недель стенка кровеносных капилляров отечная, ядерная часть эндотелиоцитов занимает часть просвета, околососудистый отек. Через восемь недель наблюдается иммуноиндуцирующий эффект с усиленной пролиферацией активированных лимфоцитов и их последующим дифференцированием в плазматические клетки.

В результате проведенного исследования выявлено увеличение количества моноцитов, макрофагов и плазматических клеток в паренхиме селезенки, а также увеличение уровня общего холестерина, липопротеидов высокой и низкой плотности в крови. В цитоплазме макрофагов и в межклеточных пространствах скопления гемосидерина. Доля ретикулярной соединительной ткани в селезеночных тяжах растет. Вены красной пульпы полнокровные.

**Ключевые слова:** ожирение, эксперимент, селезенка, лимфоциты, белая пульпа, красная пульпа.

UDC 611.018.41:616-056.257-092

**Changes in the Structural Organization of Components and Vessels of the Spleen in Experimental Obesity**

**Harapko T. V., Mateshuk-Vatseba L. R.**

**Abstract.** Obesity is a chronic relapsing disease. The main feature is the accumulation of excessive amounts of adipose tissue. It is characterized by a violation of metabolism and prolonged intake of energy in the body more than consumed.

*The purpose of the research* was to establish the changes in structural components and vascular bed of spleen of rats during experimental obesity.

*Material and methods.* We conducted a study on 66 white rats of reproductive age (4.0–5.0 months) weighing 160–220 g. Microanatomy of the structural components of the spleen of white rats under conditions of physiological norm was investigated on 10 intact animals. Experimental animals were divided into 4 groups. Each group had 5 male rats and 5 female rats. High-calorie diet was achieved due to the fact that food was added sodium glutamate at a dose of 0.07g/kg of body weight of the rat, and in water – 20% solution of fructose. Control was provided by 16 white rats, who instead of a high-calorie diet received a standard diet of vivarium. By means of biochemical blood tests, we determined levels of total cholesterol, high density lipoprotein and low density lipoprotein.

*Results and discussion.* After 5-6 weeks of experiment, we observed the expansion of venous sinuses of red pulp, arteries with thickened wall, and full blood counting both in male and female rats. Veins were deformed, expanded, full-blooded. There were numerous macrophages in the cytoplasm of which there were remnants of hemosiderin. After six weeks of the experiment, numerous lymphoid nodes contained a light, elongated form of the germinal center, thickened and swollen trabecules. After seven weeks of the experiment, blood capillaries were swollen, the nuclear part of the endothelial cells occupied part of the lumen, vascular edema. After eight weeks, we observed an immuno-inducing effect with enhanced proliferation of activated lymphocytes and their further differentiation into plasma cells. Arteries were with thickened walls, full-blooded, veins were deformed, expanded and full-blooded. The proportion of reticular connective tissue in the spleen strains was increasing.

*Conclusions.* As a result of a conducted study in male rats and female rats, we found out that the level of total cholesterol, HDL and LDL in the biochemical analysis of blood increased. The number of macrophages, monocytes and plasma cells in the spleen parenchyma also increased, which was a sign of constant immune activity. Arteries were with thickened walls, full-blooded, veins were dilated and full-blooded. The sinuses of the red pulp were enlarged, there was hemosiderin in the lumen of the venous sinuses. Macrophages were filled with drops of hemosiderin.

**Keywords:** obesity, experiment, spleen, lymphocytes, white pulp, red pulp.

*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 02.06.2019 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs04.05.051

УДК 616.12-071.3:572.5

Козлов С. В., Снісар О. С.

## СТРУКТУРНІ ОСОБЛИВОСТІ РОЗВИТКУ ТА БУДОВИ ПЕРЕДСЕРДНО-ШЛУНОЧКОВИХ КЛАПАНІВ ЛЮДИНИ ПРОТЯГОМ ОНТОГЕНЕЗУ

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

tanatholog@i.ua

Одним з актуальних та перспективних напрямків сучасної медицини є вивчення морфогенезу органів та систем в різні вікові періоди життя людини. Серед причин виникнення хвороб серцево-судинної системи у дітей раннього віку виділяють вроджені вади, які можуть виникати ще під час внутрішньоутробного розвитку. Отже, проблема своєчасного виявлення та лікування вроджених вад серцево-судинної системи повинна першочергово вирішуватися для збереження здоров'я майбутніх поколінь.

Для вдалої сучасної діагностики аномалій розвитку серця та його структур потрібні знання з анатомічної норми та її варіантів в різні вікові періоди життя. Враховуючи недостатню кількість робіт щодо органогенезу серця та морфогенезу його клапанного апарату в дитинстві, а також соціальну значимість цієї проблеми нами була сформована *мета нашого дослідження* – оцінка структурних особливостей розвитку та будови передсердно-шлуночкових клапанів людини в ранньому дитинстві.

Об'єктом дослідження були серця 27 дітей віком 1–3 років, отриманих під час аутопсій (12 об'єктів чоловічої статі та 15 – жіночої). Всі досліджені серця не мали будь-якої вродженої структурної патології. Для встановлення динаміки змін будови, положення передсердно-шлуночкових клапанів використано анатомічне препарування, топографічні зрізи на рівні передсердно-шлуночкового отвору з відповідною морфометричною (діаметри передсердно-шлуночкових отворів, площі стулок клапанів, кількість сухожилкових струн 1–3 порядків) та варіаційно-статистичною обробкою; для вивчення вікових особливостей будови передсердно-шлуночкових клапанів та їх кровопостачання використано гістологічний (забарвлення гематоксиліном та еозином) та імуногістохімічний (визначення експресії маркера CD34) методи.

На основі системного підходу з використанням комплексу морфологічних і кількісних методів були

отримані дані про особливості будови передсердно-шлуночкових клапанів у дітей віком 1–3 років. Отримані нові кількісні дані про структурні компоненти передсердно-шлуночкових клапанів, а також клапанного апарату в цілому та їх гендерні відмінності.

Нерівномірне накопичення маркера CD 34 у стулках передсердно-шлуночкових клапанів свідчить про градієнт розташування судинного ендотелію, причому найбільша концентрація експресуемого маркера знаходилась в основі стулки, зменшуючись в напрямку до вільного краю стулки.

**Ключові слова:** передсердно-шлуночковий клапан, людина, дитина, розвиток.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Робота є фрагментом наукової роботи кафедри анатомії людини Дніпропетровської медичної академії «Розвиток та морфофункціональний стан органів і тканин експериментальних тварин і людини в нормі, в онтогенезі, під впливом зовнішніх чинників», № державної реєстрації 0111U009598.

**Вступ.** Одним з актуальних та перспективних напрямків сучасної медицини є вивчення морфогенезу органів та систем в різні вікові періоди життя людини [1]. Серед причин виникнення хвороб серцево-судинної системи у дітей раннього віку виділяють вроджені вади, які можуть виникати ще під час внутрішньоутробного розвитку [2, 3, 4]. Відомо, що низка вад проявляє себе тільки у перші роки життя дитини.

У структурі захворюваності та причин смерті вроджені вади серцево-судинної системи постійно займають провідні місця не тільки в Україні, але й в низці розвинених країн Європи [5]. Отже проблема своєчасного виявлення та лікування вроджених вад серцево-судинної системи повинна першочергово вирішуватися для збереження здоров'я майбутніх поколінь.

Для вдалої сучасної діагностики аномалій розвитку серця та його структур потрібні знання з

анатомічної норми та її варіантів в різні вікові періоди життя [6, 7].

Враховуючи недостатню кількість робіт щодо органогенезу серця та морфогенезу його клапанного апарату в дитинстві, а також соціальну значимість цієї проблеми нами була сформована **мета** даного **дослідження** – оцінка структурних особливостей розвитку та будови передсердно-шлуночкових клапанів людини в ранньому дитинстві.

**Матеріал та методи дослідження.** Об'єктом дослідження були серця 27 дітей віком 1–3 років, отриманих під час аутопсій (12 об'єктів чоловічої статі та 15 – жіночої). Всі досліджені серця не мали будь-якої вродженої структурної патології. Робота була проведена відповідно до вимог «Інструкції про проведення судово-медичної експертизи» (наказ МОЗ України №6 від 17.01.1995), відповідно до вимог і норм, типовим положенням з питань етики МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р., «Порядку вилучення біологічних об'єктів від померлих, тіла яких підлягають судово-медичній експертизі і патологоанатомічному дослідженню, для наукових цілей» (2018). Матеріал для дослідження використовували відповідно до чинних нормативно-правових актів.

Для встановлення динаміки змін будови, положення передсердно-шлуночкових клапанів використано анатомічне препарування, топографічні зрізи на рівні передсердно-шлуночкового отвору з відповідною морфометричною (діаметри передсердно-шлуночкових отворів, площі стулок клапанів, кількість сухожилкових струн 1–3 порядків) та варіаційно-статистичною обробкою; для вивчення вікових особливостей будови передсердно-шлуночкових клапанів та їх кровопостачання використано гістологічний (забарвлення гематоксиліном та еозином) та імуногістохімічний (визначення експресії маркера CD34) методи. Для математичної обробки отриманих даних використовували стандартні процедури біометричного, кореляційного аналізів. Необхідні розрахунки проводили з використанням пакету програм Microsoft Office Excel-2003 та Statistica v6.1. у кореляційному аналізі розраховували коефіцієнт кореляції Пірсона.

#### Результати дослідження та їх обговорення.

Аналіз отриманих даних показав, що у хлопчиків діаметр правого передсердно-шлуночкового отвору у середньому складав  $2,3 \pm 0,09$  см, діаметр лівого передсердно-шлуночкового отвору –  $1,9 \pm 0,08$  см. У дівчат показники діаметра правого передсердно-шлуночкового отвору у середньому складав  $1,9 \pm 0,08$  см, діаметр лівого передсердно-шлуночкового отвору у середньому дорівнював  $1,5 \pm 0,07$  см. Площа стулок правого передсердно-шлуночкового клапана (передня, задня, перегород-

кова) у хлопчиків у середньому дорівнювала  $29,7 \pm 15,52$  мм<sup>2</sup>,  $320 \pm 16,74$  мм<sup>2</sup>,  $320 \pm 16,45$  мм<sup>2</sup> відповідно. Площа стулок лівого передсердно-шлуночкового клапана (передня та задня) становила  $376 \pm 25,36$  мм<sup>2</sup> та  $321 \pm 18,62$  мм<sup>2</sup>. У дівчат площа стулок правого передсердно-шлуночкового клапана у середньому складала:  $285 \pm 14,73$  мм<sup>2</sup> (передня),  $302 \pm 16,27$  мм<sup>2</sup> (задня),  $308 \pm 15,82$  мм<sup>2</sup> (перегородкова). Площа стулок лівого передсердно-шлуночкового клапана (передня та задня) становила  $360 \pm 24,55$  мм<sup>2</sup> та  $311 \pm 20,45$  мм<sup>2</sup>.

Кількість сухожилкових струн, їх топографія мала гендерні відмінності і варіювала в залежності від їхнього місця розташування (рис. 1).



**Рис. 1.** Особливості будови та топографії сухожилкових струн правого передсердно-шлуночкового клапана серця хлопчика двох років, поздовжній розріз серця:

1 – стулка клапана; 2 – сухожилкові струни; 3 – сосочкоподібний м'яз. Макропрепарат

Так у правому шлуночку серця хлопчиків кількість сухожилкових струн першого порядку, що відходять від переднього сосочкоподібного м'яза, складала в середньому  $4,7 \pm 0,34$ ; другого порядку –  $12,7 \pm 1,12$ ; третього порядку –  $47,1 \pm 3,5$ . Кількість сухожилкових струн першого порядку, що йдуть від заднього сосочкоподібного м'яза у середньому складала:  $8,1 \pm 0,65$ ; другого порядку –  $21,7 \pm 1,91$ ; третього порядку –  $32,6 \pm 2,6$ . Кількість сухожилкових струн першого порядку, що йдуть від перегородкового сосочкоподібного м'яза, у середньому складала  $5,2 \pm 0,42$ ; другого порядку –  $15,6 \pm 1,13$ ; третього порядку –  $49,1 \pm 3,7$ . Діаметр сосочкоподібних м'язів становив: переднього –  $0,3 \pm 0,02$  см; заднього –  $0,5 \pm 0,05$  см; перегородкового –  $0,5 \pm 0,04$  см. У лівому шлуночку серця хлопчиків кількість сухожилкових струн першого порядку, що йдуть від переднього сосочкоподібного м'яза складала в середньому  $7,3 \pm 0,58$ ; другого порядку –  $17,8 \pm 1,56$ ; третього порядку –  $30,2 \pm 2,3$ . Кількість сухожилкових струн першого порядку, що йдуть від заднього сосочкоподібного м'яза до стулки передсердно-шлуночкового клапана, у середньому складала  $10,5 \pm 0,93$ ; другого порядку –  $21,0 \pm 1,89$ ;



третього порядку –  $43,8 \pm 3,7$ . Діаметр сосочкоподібних м'язів становив: переднього –  $0,7 \pm 0,07$  см; заднього –  $0,5 \pm 0,05$  см.

У правому шлуночку серця дівчат кількість сухожилкових струн першого порядку, що йдуть від переднього сосочкоподібного м'яза, складала в середньому  $4,5 \pm 0,34$ ; другого порядку –  $21,3 \pm 1,85$ ; третього порядку –  $48,0 \pm 3,65$ . Кількість сухожилкових струн першого порядку, що йдуть від заднього сосочкоподібного м'яза, у середньому складала:  $4,0 \pm 0,34$ ; другого порядку –  $17,5 \pm 1,47$ ; третього порядку –  $30,4 \pm 2,45$ . Кількість сухожилкових струн першого порядку, що йдуть від перегородкового сосочкоподібного м'яза, у середньому складала  $5,1 \pm 0,42$ ; другого порядку –  $19,3 \pm 1,64$ ; третього порядку –  $36,8 \pm 3,12$ . Діаметр сосочкоподібних м'язів становив: переднього –  $0,4 \pm 0,03$  см; заднього –  $0,4 \pm 0,03$  см; перегородкового –  $0,5 \pm 0,04$  см. У лівому шлуночку серця дівчат кількість сухожилкових струн першого порядку, що йдуть від переднього сосочкоподібного м'яза, складала в середньому  $7,1 \pm 0,75$ ; другого порядку –  $16,8 \pm 1,43$ ; третього порядку –  $33,4 \pm 2,57$ . Кількість сухожилкових струн першого порядку, що йдуть від заднього сосочкоподібного м'яза, у середньому складала  $9,6 \pm 0,87$ ; другого порядку –  $18,4 \pm 1,49$ ; третього порядку –  $42,5 \pm 3,45$ . Діаметр сосочкоподібних м'язів становив: переднього –  $0,6 \pm 0,05$  см; заднього –  $0,5 \pm 0,04$  см.

Розходження в діаметрі та довжині сухожилкових струн спостерігалися не тільки у хлопчиків та дівчат, але і при порівнянні показників різних стулок, як правого, так і лівого передсердно-шлуночкових клапанів. Так, у правому шлуночку серця хлопчиків діаметр сухожилкових струн першого порядку, що йдуть до передньої стулки, у середньому складав  $0,03 \pm 0,002$  см, довжина –  $0,5 \pm 0,04$  см; діаметр сухожилкових струн, що йдуть до задньої стулки, –  $0,05 \pm 0,004$  мм, довжина –  $0,7 \pm 0,06$  см; діаметр сухожилкових струн, що йдуть до перегородкової стулки, –  $0,05 \pm 0,005$  мм, довжина –  $0,5 \pm 0,05$  см. У лівому шлуночку серця хлопчиків діаметр сухожилкових струн першого порядку, що йдуть до передньої стулки, у середньому складав  $0,04 \pm 0,003$  мм, довжина –  $0,7 \pm 0,06$  см; діаметр сухожилкових струн, що йдуть до задньої стулки, –  $0,05 \pm 0,004$  мм; довжина –  $0,5 \pm 0,05$  см.

У правому шлуночку серця дівчат діаметр сухожилкових струн першого порядку, що йдуть до передньої стулки, у середньому складав  $0,03 \pm 0,002$  мм, довжина –  $0,5 \pm 0,04$  см; діаметр сухожилкових струн, що йдуть до задньої стулки, –  $0,05 \pm 0,005$  мм, довжина –  $0,6 \pm 0,05$  см; діаметр сухожилкових струн, що йдуть до перегородкової стулки, –  $0,04 \pm 0,003$  мм, довжина –  $0,5 \pm 0,05$  см. У

лівому шлуночку серця дівчат діаметр сухожилкових струн першого порядку, що йдуть до передньої стулки, у середньому складав  $0,05 \pm 0,005$  мм, довжина –  $0,6 \pm 0,05$  см; діаметр сухожилкових струн, що йдуть до задньої стулки, –  $0,04 \pm 0,003$  мм, довжина –  $0,5 \pm 0,04$  см.

Отримані нами дані відрізняються від даних окремих авторів [8], які вивчали вікову динаміку змін параметрів сухожилкових струн серця, але динаміка змін тих параметрів дуже схожа.

При гістологічному дослідженні зрізів передсердно-шлуночкових клапанів серця дітей нами було встановлено, що стулки клапана складаються з шару пухкої волокнистої неоформленої сполучної тканини, яка розташовується ближче до передсердної поверхні стулок та щільної волокнистої оформленої сполучної тканини, ближче до шлуночкової поверхні (рис. 2). У міжклітинній речовині численні тонкі колагенові волокна, ретикулярні волокна трохи потовщені. Численні серцеві м'язові волокна із судинами розташовуються тільки у основи стулки за даними візуалізації експресії імуністехімічного маркера CD 34 (рис. 3). Достатньо

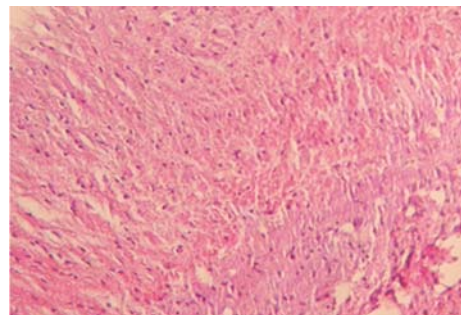


Рис. 2. Особливості гістоструктури стулки. Зріз стулки передсердно-шлуночкового клапана хлопчика 2-х років. Забарвлення гематоксиліном-еозином. Зб.: ок.  $\times 10$ , об.  $\times 40$

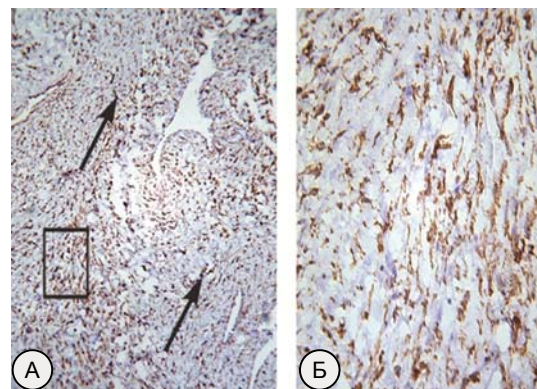


Рис. 3. А. Зріз стулки передсердно-шлуночкового клапана серця хлопчика першого року життя. Б. Збільшений фрагмент попереднього фото. Імуністехімічне дослідження з використанням маркера CD 34. Зб.: ок.  $\times 10$ ; А об.  $\times 40$ , В об.  $\times 100$ . Стрілками позначено накопичення маркера CD 34

дискусійним залишається питання щодо кровопостачання стулок клапанів серця [9, 10].

Вивчення кореляційної залежності між різними морфометричними показниками передсердно-шлуночкових клапанів дітей (рис. 4) дозволило встановити наявність позитивних зв'язків між деякими показниками (на рисунку показані відрізки).

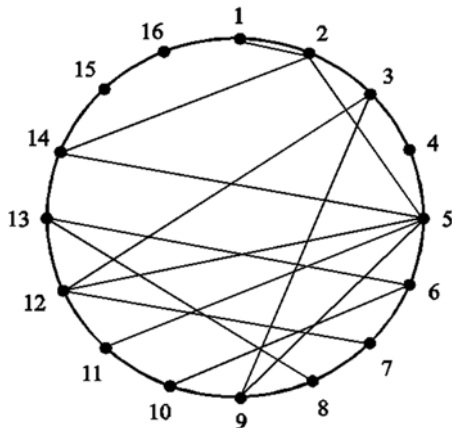


**Рис. 4.** Кореляційні зв'язки між показниками серця і правим передсердно-шлуночковим клапаном у дітей позначені відрізками (позитивний сильний ступінь зв'язку, коефіцієнт кореляції більше 0,7).

**Примітки:** 1. Маса серця; 2. Довжина серця; 3. Товщина серця; 4. Ширина серця; 5. Діаметр правого передсердно-шлуночкового отвору; 6. Площа передньої стулки правого передсердно-шлуночкового клапана; 7. Площа задньої стулки правого передсердно-шлуночкового клапана; 8. Площа перегородкової стулки правого передсердно-шлуночкового клапана; 9. Діаметр переднього сосочкоподібного м'яза; 10. Діаметр заднього сосочкоподібного м'яза; 11. Діаметр перегородкового сосочкоподібного м'яза; 12. Кількість сухожилкових струн першого порядку, які відходять від переднього сосочкоподібного м'яза; 13. Кількість сухожилкових струн першого порядку, які відходять від заднього сосочкоподібного м'яза; 14. Кількість сухожилкових струн першого порядку, які відходять від перегородкового сосочкоподібного м'яза; 15. Діаметр сухожилкових струн; 16. Довжина сухожилкових струн.

Найбільший позитивний сильний кореляційний зв'язок у лівому передсердно-шлуночковому клапані (рис. 5) був встановлений між кількістю сухожилкових струн першого порядку, які відходять від заднього сосочкоподібного м'яза, і діаметром переднього сосочкоподібного м'яза, площею передньої стулки лівого передсердно-шлуночкового клапана і діаметром лівого передсердно-шлуночкового отвору.

Кількість кореляційних зв'язків в цій віковій групі достатньо велика як між параметрами серця, так

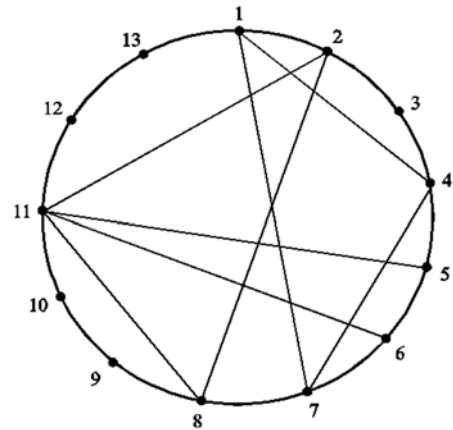


**Рис. 5.** Кореляційні зв'язки між показниками серця і лівим передсердно-шлуночковим клапаном у дітей позначені відрізками (позитивний сильний ступінь зв'язку, коефіцієнт кореляції більше 0,7).

**Примітки:** 1. Маса серця; 2. Довжина серця; 3. Товщина серця; 4. Ширина серця; 5. Діаметр лівого передсердно-шлуночкового отвору; 6. Площа передньої стулки лівого передсердно-шлуночкового клапана; 7. Площа задньої стулки лівого передсердно-шлуночкового клапана; 8. Діаметр переднього сосочкоподібного м'яза; 9. Діаметр заднього сосочкоподібного м'яза; 10. Кількість сухожилкових струн першого порядку, які відходять від переднього сосочкоподібного м'яза; 11. Кількість сухожилкових струн першого порядку, які відходять від заднього сосочкоподібного м'яза; 12. Діаметр сухожилкових струн; 13. Довжина сухожилкових струн.

і параметрами передсердно-шлуночкових клапанів. Це вказує на процеси, які пов'язані з віковими особливостями організму та його розвитку. Така кількість достовірних позитивних кореляційних зв'язків відмічається як у хлопчиків, так і дівчат.

**Висновок.** На основі системного підходу з використанням комплексу морфологічних і кількісних методів були отримані дані про особливості будови передсердно-шлуночкових клапанів у дітей віком 1–3 років. Отримані нові кількісні дані про структурні компоненти передсердно-шлуночкових клапанів, а також клапанного апарату в цілому та їх гендерні відмінності.

Нерівномірне накопичення маркера CD 34 у стулках передсердно-шлуночкових клапанів свідчить про градієнт розташування судинного ендотелію, причому найбільша концентрація експресуемого маркера знаходилась в основі стулки, зменшуючись в напрямку до вільного краю стулки.

**Перспективи подальших досліджень.** У подальшому планується дослідження розвитку структурних компонентів серця протягом онтогенезу із застосуванням новітніх морфологічних методів.

## References

1. Kozlov VO, Shatorna VF, Savenkova OO, Kozlov SV, Kozlovska HO. Formoutvorenniya strukturnykh komponentiv sertsya v normi ta pry modelyuvanni vad rozvytku [Formation of structural components of the heart is normal and in the modeling of developmental defects]. *Visnyk naukovykh doslidzhen*. 2006; 3: 106-8. [Ukrainian]

2. Liu X, Xu W, Yu J, Shu Q. Screening for congenital heart defects: diversified strategies in current China *World Journal of Pediatric Surgery*. 2019; 2: e000051. doi: 10.1136/wjps-2019-000051
3. Kozlov SV, Yakovets OO. Embriologichni peredumovy vrodzhenykh anomalii sudyn sertsya [Embryological preconditions for congenital anomalies of the vessels of the heart]. *Naukovyi visnyk Mykolaivskoho derzhavnoho universytetu imeni VO Sukhomlynskoho. Seriya: Biologichni nauky*. 2014; 3: 34-7. [Ukrainian]
4. Calkoen EE, Hazekamp MG, Blom NA, Elders BB, Gittenberger-de Groot AC, Haak MC, et al. Atrioventricular septal defect: From embryonic development to long-term follow-up. *International Journal of Cardiology*. 2016; 202: 784–795. PMID: 26476030. DOI: 10.1016/j.ijcard.2015.09.081
5. van Velzen C, Clur S, Rijlaarsdam M, Bax C, Pajkrt E, Heymans M, et al. Prenatal detection of congenital heart disease – results of a national screening programme. *BJOG*. 2016 Feb; 123(3): 400-7. PMID: 25625301. DOI: 10.1111/1471-0528.13274.
6. Dovhal HV, Kozlov SV, Yakovets OO. Khronologichni ta topologichni osoblyvosti budovy sudynnoi systemy shlunochkiv sertsya lyudyny uprodovzh prenatalnoho periodu ontogenezu [Chronological and topological features of the structure of the vascular system of the ventricles of the human heart during the prenatal period of ontogeny]. *Visnyk problem biolohiyi i medytsyny*. 2015; 4(1): 210-5. [Ukrainian]
7. Kozlov S, Yakovets O. Khronologichni ta topologichni osoblyvosti budovy sudynnoi systemy peredserd uprodovzh prenatalnoho periodu ontogenezu [Chronological and topological features of the structure of the atrial vascular system during the prenatal period of ontogeny.]. *ScienceRise*. 2015; 11(3(16)): 54-9. [Ukrainian] doi: 10.15587/2313-8416.2015.53831
8. Kozlov SV. Kilkisnyi sehmentarno-sektoralnyi analiz stinky sertsya lyudyny [Quantitative segmental-sectoral analysis of the human heart wall]. *Zdobutky klinichnoi i eksperymentalnoi medytsyny*. 2007; 7(2): 99-102. [Ukrainian]
9. Yakovets O, Kozlov S, Esaulov O, Ruthaizer V, Velykorodnyi V. Osoblyvosti ekspresii endotelialnoho markera cd31 v sertsii plodiv lyudyny [Features of expression of the endothelial marker cd31 in the heart of human fetuses]. *Klinichna anatomiya ta operativna khirurhiya*. 2016; 15(4): 27-9. doi: 10.24061/1727-0847.15.4.2016.5
10. Zozulya ES. Osobennosti stroeniya predserdno-zheludochkovykh klapanov serdtsa v ontogeneze cheloveka [Features of the structure of the atrioventricular valves of the heart in human ontogeny]. *Ukr morfol almanakh*. 2006; 4: 30-2. [Russian]

УДК 616.12-071.3:572.5

## СТРУКТУРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ РАЗВИТИЯ И СТРОЕНИЯ АТРИОВЕНТРИКУЛЯРНЫХ КЛАПАНОВ ЧЕЛОВЕКА НА ПРОТЯЖЕНИИ ОНТОГЕНЕЗА

**Козлов С. В., Снисарь Е. С.**

**Резюме.** Одним из актуальных и перспективных направлений современной медицины является изучение морфогенеза органов и систем в различные возрастные периоды жизни человека. Среди причин возникновения болезней сердечно-сосудистой системы у детей раннего возраста выделяют врожденные пороки, которые могут возникать еще во время внутриутробного развития. Поэтому проблема своевременного выявления и лечения врожденных пороков сердечно-сосудистой системы должна в первую очередь решаться для сохранения здоровья будущих поколений.

Для качественной современной диагностики аномалий развития сердца и его структур необходимы знания анатомической нормы и ее вариантов в разные возрастные периоды жизни. Учитывая недостаточное количество работ по органогенезу сердца и морфогенезу его клапанного аппарата в детском возрасте, а также социальную значимость этой проблемы нами была определена цель нашего исследования: оценить структурные особенности развития и строения предсердно-желудочковых клапанов человека в раннем периоде детства.

Объектом исследования были сердца 27 детей в возрасте 1–3 лет, полученных во время вскрытий (12 объектов мужского пола и 15 – женского). Все исследованные сердца не имели какой-либо врожденной структурной патологии. Для установления динамики изменений строения, положения предсердно-желудочковых клапанов использованы анатомическое препарирование, топографические срезы на уровне предсердно-желудочкового отверстия с соответствующей морфометрической (диаметры предсердно-желудочковых отверстий, площади створок клапанов, количество сухожильных нитей 1-3 порядков) и вариационно-статистической обработкой; для изучения возрастных особенностей строения предсердно-желудочковых клапанов и их кровоснабжения использованы гистологический (окраска гематоксилином и эозином) и иммуногистохимический (определение экспрессии маркера CD34) методы.

На основе системного подхода с использованием комплекса морфологических и количественных методов были получены данные об особенностях строения предсердно-желудочковых клапанов в возрасте 1–3 лет. Получены новые количественные данные о структурных компонентах предсердно-желудочковых клапанов, а также клапанного аппарата в целом и их половые различия.

Неравномерное накопление маркера CD 34 в створках предсердно-желудочковых клапанов свидетельствует о градиенте расположения сосудистого эндотелия, причем наибольшая концентрация эндотелиального маркера находилась у оснований створок, уменьшаясь в направлении свободного края створки.

**Ключевые слова:** предсердно-желудочковый клапан, человек, ребенок, развитие.

UDC 616.12-071.3:572.5

**Structural Features of the Development and Structure of the Human Atrioventricular Valves during Ontogenesis**

**Kozlov S. V., Snisar E. S.**

**Abstract.** One of the topical and perspective directions of modern medicine is the study of morphogenesis of organs and systems in different age periods of human life. Among the causes of diseases of the cardiovascular system in young children are congenital defects that can occur during intrauterine development. In the structure of morbidity and causes of death, congenital malformations of the cardiovascular system are constantly occupying leading positions not only in Ukraine but also in a number of developed countries in Europe.

Taking into account the lack of work on the organogenesis of the heart and the morphogenesis of its valve apparatus in childhood, as well as the social significance of this problem, we formed the *purpose of our study* which was to assess the structural features of the development and structure of the atrioventricular valves of man in early childhood.

**Material and methods.** The subject of the study was the hearts of 27 children aged 1–3 years, obtained at autopsy (12 male and 15 female). All tested hearts did not have any congenital structural pathology. The study material was used in accordance with applicable regulations. To determine the dynamics of changes in the structure, and the position of the atrioventricular valves we used anatomical preparation, topographic sections at the level of the atrioventricular orifice with the appropriate morphometric (diameters of atrioventricular openings, the area of the valve strings and the number of tendon strings of 1–3 orders). Histological (staining with hematoxylin and eosin) and immunohistochemical (determination of CD34 marker expression) methods were used to study age-related features of the structure of the atrioventricular valves and their blood supply. For the mathematical processing of the obtained data, standard biometric, correlation analysis procedures were used. The necessary calculations were performed using Microsoft Office Excel-2003 and Statistica v6.1. The Pearson correlation coefficient was calculated in the correlation analysis.

**Results and discussion.** The number of correlations between heart parameters and atrioventricular valves in this age group is large enough. This indicates processes that are related to the age-specific features of the organism and its development. There are so many positive correlation relationships in both boys and girls. On the basis of a systematic approach using the complex of morphological and quantitative methods, we obtained the data on the features of the structure of the atrioventricular valves in children aged 1–3 years. We also got new quantitative data on the structural components of atrioventricular valves, as well as the valve apparatus as a whole and their gender differences.

**Conclusion.** The uneven accumulation of the CD 34 marker in the atrioventricular flaps indicates a gradient in the location of the vascular endothelium, with the highest concentration of the marker being expressed at the base of the flap, decreasing towards the free edge of the flap.

**Keywords:** atrioventricular valve, human, childhood, development.

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

Стаття надійшла 08.06.2019 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування



DOI: 10.26693/jmbs04.05.057

УДК 616-092:616-036.8

Ленік Р. Г., Савицький І. В., Ціповяз С. В.,  
Защук Р. Г., М'ястківська І. В.

## ДОСЛІДЖЕННЯ ДИНАМІКИ ЛЕЙКОЦИТАРНОГО ТА ЕРИТРОЦИТАРНОГО ІНДЕКСІВ ІНТОКСИКАЦІЇ В ПАТОГЕНЕЗІ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ПЕРИТОНІТУ

Одеський національний медичний університет, Україна

farmakod@ukr.net

Невід'ємною і загрозливою ланкою у патогенезі перитоніту є ендогенна інтоксикація, інформативними показниками для дослідження розвитку якої є еритроцитарний та лейкоцитарний індекси інтоксикації.

**Мета дослідження** – дослідити роль еритроцитарного та лейкоцитарного індексів інтоксикації у патогенезі експериментального перитоніту.

**Матеріал та методи.** Дослідження проведено на 75 білих щурах репродуктивного віку (3 місяці), маса тіла – 180–220 г, з них 1 група (контрольна) – 25 інтактних тварин; 2 група (дослідна) – 50 щурів зі змодельованим каловим перитонітом. Каловий перитоніт моделювали шляхом введення 10% калової суспензії в дозі 0,5 мл на 100 г ваги тварини в черевну порожнину лабораторних тварин пункційним методом (Лазаренко В. А., та ін., 2016, патент № 233826). Еритроцитарний індекс інтоксикації визначали шляхом дослідження аналізуючи сорбційну здатність еритроцитів при взаємодії їх метиленовим синім, який в фізіологічних умовах практично не проникає через їх мембрану (Кузьмак І. П., Кліщ І. М., Яремчук О. З., 2012). Визначення лейкоцитарного індексу інтоксикації (ЛІІ) проводили за методикою Я. Я. Каль-Каліфа (1941). Аналіз показників проводився на початок та кінець першої, третьої та двадцять першу добу експерименту. У зв'язку з нормальним розподілом цифрових даних в вибірках використовували параметричний критерій Стюдента.

**Результати.** При дослідженні лейкоцитарного індексу інтоксикації спостерігається однонаправлена тенденція з динамікою еритроцитарного індексу – значне збільшення маркера на тлі розвитку змодельованого перитоніту ( $p < 0,001$ ).

**Висновки.** Найбільш виражене підвищення еритроцитарного індексу інтоксикації виявлене на третю добу. Доведено, що збільшення лейкоцитарного індексу інтоксикації є інформативним маркером розвитку ендогенної інтоксикації при змодельованому перитоніті, підвищення якого є най-

більш вираженим на кінець першої доби. Встановлено, що лейкоцитарний індекс інтоксикації є більш чутливим маркером у порівнянні з еритроцитарним.

**Ключові слова:** каловий перитоніт, експеримент, динаміка, лейкоцитарний індекс інтоксикації, еритроцитарний індекс інтоксикації.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Стаття є фрагментом комплексних клініко-лабораторних досліджень, здійснених ДП «Український науково-дослідний інститут медицини транспорту МОЗ України» в межах виконання НДР «Удосконалення профілактики та лікування основних екозалежних та професійно обумовлених захворювань на основі вивчення особливостей їх етіології та патогенезу», № державної реєстрації 0116U008822.

**Вступ.** На даний час одним з найбільш важких ускладнень гострих запальних захворювань органів черевної порожнини є перитоніт [1–8]. Летальність при даному патологічному процесі складає від 18,3 до 62,8% [9]. Серед усіх післяопераційних інтраабдомінальних ускладнень розлитий перитоніт займає перше місце, відсоток смертності при ньому складає 20–25% [10–12]. Невід'ємною і загрозливою ланкою у патогенезі перитоніту є ендогенна інтоксикація, яка розвивається через кишкову недостатність, зміни кількості та якості внутрішньопросвітної мікрофлори, концентрації токсинів і мікроорганізмів в судинному руслі, а також у просвіті черевної порожнини [13]. Після перенесеної інтраабдомінальної інфекції у хворого зберігається системна ендотоксинемія, яка порушує функціональний стан печінки, спричиняє важкі метаболічні розлади і ендотеліальну дисфункцію [14].

Ендогенна інтоксикація – поліетіопатологічний та поліпатогенний синдром, для якого характерне самоотруєння організму ендогенними токсичними речовинами (надлишком продуктів обміну речовин чи клітинного реагування в патологічних умовах) та

накопичення їх в тканинах і біологічних рідинах [15–16]. Інформативними показниками для дослідження розвитку ендogenous інтоксикації є еритроцитарний (ЕІІ) та лейкоцитарний (ЛІІ) індекси інтоксикації [17, 18].

**Мета дослідження** – дослідити роль еритроцитарного та лейкоцитарного індексів інтоксикації у патогенезі експериментального перитоніту.

**Матеріал та методи дослідження.** Дослідження проведено на 75 білих щурах репродуктивного віку (3 місяці), маса тварин – 180–220 г, з них: 1 група (контрольна) – 25 інтактних тварин; 2 група (дослідна) – 50 щурів зі змодельованим каловим перитонітом. Каловий перитоніт моделювали шляхом введення 10 % калової суспензії в дозі 0,5 мл на 100 г ваги тварини до черевної порожнини лабораторних тварин пункційним методом (Лазаренко В. А. та ін., 2016, патент № 233826). Еритроцитарний індекс інтоксикації визначали шляхом дослідження аналізу сорбційну здатність еритроцитів при взаємодії їх метиленовим синім, який в фізіологічних умовах практично не проникає через їх мембрану (Кузьмак І. П., Кліщ І. М., Яремчук О. З., 2012). Визначення лейкоцитарного індексу інтоксикації (ЛІІ) проводили за методикою Я. Я. Каль-Каліфа (1941).

Аналіз показників проводився на початок та кінець першої, третю та двадцять першу добу експерименту. Дослідження проводили згідно з «Правилами виконання робіт з використанням експериментальних тварин», затверджених Наказом МОЗ України № 249 від 01.03.2012 та Законом України № 3447-IV «Про захист тварин від жорстокого поводження» (зі змінами від 15.12.2009 р. та від 16.10.2012 р.).

Перед тим, як використовувати параметричні, базовані на нормальності статистичного розподілу, методи, були використані методи перевірки досліджуваних рядів кількісних даних на нормальність за допомогою критерія Шапіро-Уїлка (Shapiro-Wilk's W test). У зв'язку з нормальним розподілом цифрових даних в вибірках використовували параметричний критерій Стюдента.

**Результати дослідження.** У таблиці 1 відображені значення еритроцитарного індексу інтоксикації у інтактних тварин 1-ї групи, та щурів, яким моделювали перитоніт (група № 2) на кожному із етапів експерименту.

Детальніше розглянемо зміни еритроцитарного індексу інтоксикації у тварин, в яких моделювали перитоніт. На початок першої доби встановлене його підвищення на 82 % у порівнянні з даними контрольної групи. На кінець першої доби встановлене збільшення еритроцитарного індексу інтоксикації уже на 99,5 %. На третю добу виявлене про-

**Таблиця 1** – Динаміка еритроцитарного індексу інтоксикації у тварин, яким моделювали каловий перитоніт на 1-у, 3-ю та 21-у добу експерименту ( $M \pm m$ )

| Група / доба | Початок 1-ї доби       | Кінець 1-ї доби        | 3-я доба               | 21-а доба         |
|--------------|------------------------|------------------------|------------------------|-------------------|
| 1 група ЕІІ  | 44,50±<br>±0,80        | 44,40±<br>±0,70        | 44,60±<br>±0,70        | 44,40±<br>±0,70   |
| 2 група ЕІІ  | 81,00±<br>±0,60<br>*** | 88,60±<br>±1,20<br>*** | 94,90±<br>±0,50<br>*** | Тварини не вижили |

**Примітка:** \*\*\* –  $p < 0,001$  порівняно з показником 1-ї групи.

гресування ендogenous інтоксикації в патогенезі розвитку експериментального перитоніту. Тварини досліджуваної групи не дожили до 21-ї доби.

У таблиці 2 відображені значення лейкоцитарного індексу інтоксикації у інтактних тварин 1-ї групи, та щурів, яким моделювали перитоніт (група № 2) на кожному із етапів експерименту.

**Таблиця 2** – Динаміка лейкоцитарного індексу інтоксикації у тварин, яким моделювали каловий перитоніт на 1-у, 3-ю та 21-у добу експерименту ( $M \pm m$ )

| Група / доба | Початок 1-ї доби | Кінець 1-ї доби  | 3-я доба         | 21-а доба         |
|--------------|------------------|------------------|------------------|-------------------|
| 1 група ЛІІ  | 1,53±0,03        | 1,52±0,03        | 1,53±0,03        | 1,54±0,03         |
| 2 група ЛІІ  | 4,55±0,02<br>*** | 5,12±0,04<br>*** | 4,94±0,05<br>*** | Тварини не вижили |

**Примітка:** \*\*\* –  $p < 0,001$  порівняно з показником 1-ї групи.

При дослідженні лейкоцитарного індексу інтоксикації спостерігається односпрямована тенденція з динамікою еритроцитарного індексу – значне збільшення маркера на тлі розвитку змодельованого перитоніту. Слід зауважити, що ЛІІ виявився більш чутливим показником, ніж еритроцитарний індекс до патологічних змін, спричинених експериментальним перитонітом. Так, на початок першої доби у порівнянні з даними інтактних тварин встановлене підвищення лейкоцитарного індексу інтоксикації на 197,4 %, а на кінець 1-ї доби – уже на 236,8 %. На третю добу підвищення ЛІІ дещо менш виражене у порівнянні з динамікою на кінець першої доби, але його підвищення залишається дуже значним – на 222,9 % у порівнянні з даними групи № 1.

**Обговорення результатів дослідження.** Ендogenous інтоксикація супроводжується накопиченням токсинів (токсичних метаболітів), що перевищують детоксикаційні можливості систем організму, призводять до деструкції плазматичних і цитоплазматичних мембран та ведуть до токсемії [19–23]. Мембрани еритроцитів є чутливими до токсинів, чим обумовлений вибір дослідження еритроцитарного індексу інтоксикації в нашій роботі [17].

Отримані нами дані підтверджують раціональність вибору EII, як маркера розвитку інтоксикації при перитоніті: в умовах нашого експерименту встановлене підвищення даного маркера на рівні статистичної значущості  $p < 0,001$  не лише з даними інтактних тварин, а і при проведенні аналізу динаміки цього показника у експериментальній групі на кожному з етапів експерименту. Вищезазначене свідчить не лише про чутливість еритроцитарних мембран до виникнення перитоніту, а й про здатність за допомогою EII прослідковувати зміни в динаміці цього патологічного процесу.

Відомо, що лейкоцитарний індекс інтоксикації – співвідношення рівня клітин, які підвищуються при запальних та гнійних патологічних процесах (нейтрофільні лейкоцити – мієлоцити, мета мієлоцити-юні, паличкоядерні, сегментоядерні) до клітин, кількість яких може знижуватися при даних патологічних процесах (лімфоцити, моноцити, еозинофіли) [24].

Варто зазначити, що лейкоцитарний індекс інтоксикації є найпоширенішим індексом для дослідження різних патологічних процесів. Він є інформативним для аналізу процесів тканинної деградації та ступеня ендогенної інтоксикації. З літературних джерел відомо, що ЛІІ є перспективним та інформативним при дослідженні тяжкості опікової хвороби, ефективності коригуючої терапії запальних процесів, оцінці перебігу інфекційного процесу. Зазначається, що при патології інфекційного генезу даний показник корелює з тяжкістю патологічного процесу. В межах від 4 до 9 рівень лейкоцитарного індексу інтоксикації свідчить про високий ступінь ендогенної інтоксикації, в межах 2–3 вказує на наявність некробіотичного вогнища чи розвиток обмеженого запального процесу [18].

Опираючись на зазначену класифікацію можемо стверджувати про значний розвиток ендогенної інтоксикації в умовах досліджуваного нами патологічного процесу. Отримані нами дані про динаміку ЛІІ свідчать про його чутливість до розвитку експериментального перитоніту: як і при дослідженні еритроцитарного індексу інтоксикації виявлені від-

мінності на рівні значущості  $p < 0,001$  у порівнянні з даними інтактних тварин та аналізі динаміки на початок та кінець першої доби. Звертає на себе увагу, що пік збільшення ЛІІ встановлений на кінець першої доби, а на третю добу його числове значення є дещо нижчим у порівнянні з показником на кінець першої доби ( $p < 0,05$ ). Вищезазначене дозволяє більш детально дослідити перебіг патологічних змін при розвитку змодельованого перитоніту, враховуючи те, що на початковому етапі інфекційного процесу токсичні продукти накопичуються у тканинах первинного вогнища, а специфічними мішенями для ендотоксинів є макрофаги, нейтрофільні лейкоцити, клітини сполучної тканини, тромбоцити та лейкоцити [24].

### Висновки

1. Виявлена односпрямована тенденція зміни еритроцитарного та лейкоцитарного індексів інтоксикації при дослідженні патологічних змін організму лабораторних тварин, викликаних експериментальним перитонітом.
2. Встановлене підвищення еритроцитарного індексу інтоксикації в патогенезі експериментального калового перитоніту.
3. Найбільш виражене підвищення еритроцитарного індексу інтоксикації виявлене на третю добу.
4. Доведено, що збільшення лейкоцитарного індексу інтоксикації є інформативним маркером розвитку ендогенної інтоксикації при експериментальному перитоніті, підвищення якого є найбільш вираженим на кінець першої доби.
5. Встановлено, що лейкоцитарний індекс інтоксикації є більш чутливим маркером у порівнянні з еритроцитарним індексом інтоксикації.

**Перспективи подальших досліджень.** Отримані результати дозволили розширити наші уявлення про ланки патогенезу експериментального перитоніту та встановити інформативність лейкоцитарного та еритроцитарного індексів інтоксикації в даних умовах. Це в подальшому дозволить визначити наявність чи відсутність взаємозв'язків між даними індексами та іншими досліджуваними маркерами розвитку перитоніту а також дасть змогу обрати спосіб корекції враховуючи нові дані патогенезу.

### References

1. Kumar S, Kumar S, Kumar S, Gautam S. Spontaneous gallbladder perforation in a patient of situs inversus totalis, misdiagnosed as perforation peritonitis due to gas under the right dome of the diaphragm. *BMJ Case Rep.* 2015 Jun; 2015: 1-3. PMID: 26123454. PMCID: PMC4488708. doi: 10.1136/bcr-2014-208003
2. Riché FC, Dray X, Laisné MJ, Matéo J, Raskine L, Sanson-Le Pors MJ, et al. Factors associated with septic shock and mortality in generalized peritonitis: comparison between community-acquired and postoperative peritonitis. *Critical Care.* 2009; 13(3): R99. PMID: 19552799. PMCID:PMC2717471. doi: 10.1186/cc7931
3. Kim T, Hong SI, Park SY, Jung J, Chong YP, Kim SH, et al. Clinical Features and Outcomes of Spontaneous Bacterial Peritonitis Caused by *Streptococcus pneumoniae*: A Matched Case-Control Study. *Medicine (Baltimore).* 2016 May; 95(22): e3796. PMID: 27258513. PMCID: PMC4900721. doi: 10.1097/MD.00000000000003796

4. Bektas H, Kleine M, Tamac A, Klempnauer J, Schrem H. Clinical Application of the Hanover Classification for Iatrogenic Bile Duct Lesions. *HPB Surg.* 2011; 2011: 612384. PMID: 22271972. PMCID:PMC3261461. doi: 10.1155/2011/612384
5. Polyansky IYu, Moskalyuk VI, Moroz PV, Andriyecz VV, Grynychuk AF. Likuvannya gostrogo perytonitu: perexid vid dokazovoyi do personalizovanoyi medycyny na osnovi genetychnykh doslidzhen. *Art of medicine.* 2018; 4(8): 148-51. [Ukrainian]
6. Fofanov OD, Fofanov VO, Nykyforuk RI. Likuvannya mekoniyevogo perytonitu: problemy ta shlyakhy yikh vyrishennya. *Khirurgiya dytyachogo viku.* 2017; 3(56): 61-7. [Ukrainian]
7. Dzyubanovskyi IYa, Vervega BM, Pidruchna SR, Melnyk NA. Osoblyvosti stanu prooksydantnoyi systemy pry eksperymentalnomu perytoniti na tli czukrovogo diabetu. *Medychna ta klinichna khimiya.* 2018; 20(4): 66-71. [Ukrainian] doi: 10.11603/mcch.2410-681X.2018.v0.i4.9799
8. Fomin PD, Matvijchuk OB. Tretynnyi perytonit yak problema abdominalnoyi khirurgiyi. *Klinichna khirurgiya.* 2018; 85(1): 49-51. [Ukrainian]
9. Mazuski JE, Solomkin JS. Intra—abdominal infections. *Surg Clin N Am.* 2009; 89(2): 421-37. PMID: 19281892. DOI: 10.1016/j.suc.2008.12.001
10. Brook I. Microbiological and management of abdominal infections. *Dis Dis Sci.* 2008; 53(10): 2585–91. PMID: 18288616. DOI: 10.1007/s10620-007-0194-6
11. Kondratenko PG, Kochetov EA. Rol i mesto programmnykh sanacij bryushnoj polosti v hirurgicheskome lechenii razlito go gnojnogo peritonita. *Ukrainskyi zhurnal khirurgii.* 2011; 3(12): 86–91. [Russian]
12. Polivoda SN, Kolesnik YUM, Cherepok AA. *Porazhenie organov mishenej pri gipertonicheskoy bolezni: prakticheskoe rukovodstvo.* K: Chetverta hvilya; 2005. 800 s. [Russian]
13. Sergienko VI, Petrosyan EA, Tereshchenko OA, Botashev AA, Pomeshchik YuV, Hasaeva MA, et al. Endotelialnaya disfunkciya i metody ee korrekci pri eksperimentalnom zhelchnom peritonite. *Khirurgiya. Zhurnal im NI Pirogova.* 2012; 3: 54-58. [Russian]
14. Savelev VS, Petuhov VA, An ES, Semenov ZhS, Mironov AV. Disfunkciya endoteliya pri lipidnom distress—sindrome i dismetabolicheskikh posledstviyah peritonita. *RMZH.* 2009; 14: 881. [Russian]
15. Matveev SB, Klychnikova EV, Smirnov SV. Kriterii ocenki endogennoj intoksikacii pri ozhogovoj travme. *Klin lab diagnostika.* 2003; 10: 3–6. [Russian]
16. Belyaev AM, Luft VM, Babkov OV, Zaharenko AA, Surov DA, Alekseev VV, et al. Ocenka urovnya endogennoj intoksikacii pri oslozhnenom kolorektalnom rake. *Onkologiya.* 2011; 12: 464-73. [Russian]
17. Kupreeva MS, Petrosyan EA, Suhinin AA. Ocenka sostoyaniya krasnoj krovi pri zhelchnom peritonite. *Byulleten Volgogradskogo nauchnogo centra RAMN.* 2008; 2: 49-51. [Russian]
18. Tinkova EL. Lejkocitarnyj indeks intoksikacii (LII) kak pokazatel intensivnosti infekcionnogo processa u beremennyh. *Zhurnal nauchnykh statej «Zdorovye i obrazovanie v XXI veke» (Seriya medicina).* 2012; 14(2): 93-4. [Russian]
19. Bondarchuk VI. Zmina pokaznikiv endogennoi intoksikacii ta gumoralnogo imunitetu pri vplivi riznih tipiv zapalnoi reakcii u tvarin iz gastroduodenitom. *Visnik naukovih doslidzhen.* 2015; 3: 107-9. [Ukrainian]
20. Bakalyuk OJ, Panchishin NE, Dzir'a SV. Sindrom endogennoi intoksikacii, mekhanizm vynykennya, metody identyfikacii. *Visnik nauk doslidzhen.* 2000; 1: 11–3. [Ukrainian]
21. Regeda MS, Bojchuk TS, Bondarenko Yul, Regeda MM. *Zapalennya – tipovij patologichnij proces.* 2-ge vid, dop ta perer. Lviv; 2013. 148 s. [Ukrainian]
22. Kajdashev IP. *Ocherki immunobiologii slizistoj obolochki polosti rta.* Poltava; 2008. 304 s. [Russian]
23. Togajbaev AA, Kurguzkin AV, Rikun IV. Metod opredeleniya endogennoj intoksikacii. *Lab delo.* 1988; 9: 22–4. [Russian]
24. Burmasova PI. Sravnitelnyj analiz lejkocitarnykh indeksov kletочноj reaktivnosti u bolnyh yazvennoj boleznyu DPK v stadii obostreniya, remissii i zdorovykh lyudej. *Byulleten medicinskih Internet-konferencij.* 2015; 5(8): 1113-4. [Russian]

УДК 616-092:616-036.8

# **ИССЛЕДОВАНИЕ ДИНАМИКИ ЛЕЙКОЦИТАРНОГО И ЭРИТРОЦИТАРНОГО ИНДЕКСОВ ИНТОКСИКАЦИИ В ПАТОГЕНЕЗЕ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ПЕРИТОНИТА**

**Леник Р. Г., Савицкий И. В., Циповяз С. В., Защук Р. Г., Мясковская И. В.**

**Резюме.** Неотъемлемым и угрожающим звеном в патогенезе перитонита является эндогенная интоксикация, информативными показателями для исследования развития которой является эритроцитарный и лейкоцитарный индексы интоксикации.

**Цель исследования** – исследовать роль эритроцитарного и лейкоцитарного индексов интоксикации в патогенезе экспериментального перитонита.

Исследование проведено на 75 белых крысах репродуктивного возраста (3 месяца), масса тела – 180–220 г, из них 1 группа (контрольная) – 25 интактных животных; 2 группа (исследуемая) – 50 крыс с моделированным каловым перитонитом. Каловый перитонит моделировали путем введения 10% каловой суспензии в дозе 0,5 мл на 100 г веса животного в брюшную полость лабораторных животных



пункционным методом (Лазаренко В. А. и др., 2016, патент № 233826). Эритроцитарный индекс интоксикации определяли путем анализа сорбционной способности эритроцитов при взаимодействии их с метиленовым синим, который в физиологических условиях практически не проникает через их мембрану (Кузьмак И. П., Клещ И. М., Яремчук А. З., 2012). Определение лейкоцитарного индекса интоксикации проводили по методике Я. Я. Каль-Калифа (1941). Анализ проводился на начало и конец первых, третьих и двадцать первых суток эксперимента. В связи с нормальным распределением цифровых данных в выборках использовали параметрический критерий Стьюдента. При исследовании лейкоцитарного индекса интоксикации наблюдается однонаправленная тенденция с динамикой эритроцитарного индекса – значительное увеличение маркера на фоне развития смоделированного перитонита ( $p < 0,001$ ). Наиболее выраженное повышение эритроцитарного индекса интоксикации обнаружено на третьи сутки. Доказано, что увеличение лейкоцитарного индекса интоксикации является информативным маркером развития эндогенной интоксикации при смоделированной перитоните, повышение которого является наиболее выраженным на конец первых суток. Установлено, что лейкоцитарный индекс интоксикации более чувствительным маркером по сравнению с эритроцитарным.

**Ключевые слова:** каловый перитонит, эксперимент, динамика, лейкоцитарный индекс интоксикации, эритроцитарный индекс интоксикации.

UDC 616-092:616-036.8

### **Study of Leukocyte and Erythrocyte Intoxication Indices Dynamic in the Experimental Peritonitis Pathogenesis**

**Lenik R. G., Savitskyi I. V., Tsipovaz S. V., Zashuk R. G., Miastkivska I. V.**

**Abstract.** Nowadays, peritonitis is one of the severest complications of acute inflammatory diseases of the abdominal cavity with a high mortality rate. Endogenous intoxication is an inseparable and threatening link in the peritonitis pathogenesis, and erythrocyte and leukocyte intoxication indices are informative indicators for the study of its development.

*The purpose of the study was to investigate erythrocytic and leukocyte intoxication index in the peritonitis pathogenesis.*

**Material and methods.** All the animals under study were divided into two groups: the 1<sup>st</sup> group included 25 intact animals; the 2<sup>nd</sup> group encompassed 50 rats with simulated fecal peritonitis. Fecal peritonitis was modeled using injection of 10% fecal suspension in a dose of 0.5 ml per 100 g of animal weight in the abdominal cavity of laboratory animals by puncture method (Lazarenko V. A., et al., 2016, patent No. 233826).

**Results and discussion.** We considered the changes in erythrocyte intoxication index in animals in details to see what had simulated peritonitis. At the beginning of the first day it was set to increase by 82% compared to the control group. By the end of the first day an increase in the erythrocyte intoxication index was established by 99.5%. On the third day, we revealed the progression of endogenous intoxication in the experimental peritonitis pathogenesis. Animals of the study group did not survive until the 21<sup>st</sup> day. There was a unidirectional trend with the dynamics of erythrocyte index in experimental conditions and leukocyte intoxication index had significant increase in the marker on the background of modeled peritonitis. It should be noted that leukocyte intoxication index was more sensitive than the erythrocyte index to pathological changes caused by modeled peritonitis. Thus, at the beginning of the 1<sup>st</sup> day, leukocyte intoxication index was increased by 197.4 % and by the end of the 1<sup>st</sup> day – by 236.8% in comparison with the intact animals' data. On the 3<sup>rd</sup> day, the increase in leukocyte intoxication index was slightly less pronounced compared to the dynamics at the end of the 1<sup>st</sup> day, but its increase remained significant – by 222.9% (compared to the data of the 1<sup>st</sup> group).

**Conclusion.** The study revealed unidirectional tendency of erythrocyte and leukocyte intoxication indices changes in the study of pathological changes of laboratory animals organism caused by experimental peritonitis. The obtained data also showed an increased erythrocyte intoxication index in the experimental fecal peritonitis pathogenesis. Most pronounced increase in erythrocyte intoxication index was found on the 3<sup>rd</sup> day. Increased leukocyte intoxication index proved to be an informative marker of the development of endogenous intoxication in modeled peritonitis, the increase of which was the most pronounced at the end of the 1<sup>st</sup> day. The leukocyte intoxication index appeared to be more sensitive than erythrocyte intoxication index.

**Keywords:** fecal peritonitis, experiment, dynamics, leukocyte intoxication index, erythrocyte intoxication index.

*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 11.06.2019 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs04.05.062

УДК 617.3:57.1-57.084.1

Макаров В. Б.<sup>1</sup>, Морозенко Д. В.<sup>2</sup>, Глєбова К. В.<sup>2</sup>

## КЛІНІКО-БІОХІМІЧНА ОЦІНКА ТОКСИЧНОСТІ СТАЛЕВИХ ІМПЛАНТАТІВ ІЗ АЛМАЗОПОДІБНИМ ВУГЛЕЦЕВИМ ПОКРИТТЯМ ПІСЛЯ ВВЕДЕННЯ ДО СТЕГНОВОЇ КІСТКИ ЩУРІВ В ЕКСПЕРИМЕНТІ

<sup>1</sup>ДУ «Інститут патології хребта та суглобів ім. проф. М. І. Ситенка НАМН України»,  
Харків, Україна

<sup>2</sup>Національний фармацевтичний університет, Харків, Україна

vasylmakarov2010@gmail.com

На сьогодні вуглецеві композитні матеріали давно і ефективно використовуються у медичній практиці, що робить актуальним напрям досліджень щодо визначення токсичності сталевих імплантатів з алмазоподібним вуглецем покриттям. *Мета дослідження* – провести оцінку токсичного впливу імплантатів з алмазоподібним вуглецем покриттям на організм експериментальних щурів на різних термінах спостереження на основі результатів біохімічного дослідження крові. Дослідження виконано на 61 щурі-самці, з них 5 – інтактні тварини, та 2 групи щурів по 28 тварин у кожній (1 група – контрольна, 2 група – дослідна) віком 5–6 місяців, маса тіла – 300–400 грамів. Тваринам контрольної групи вводили до дистального метафіза лівої стегнової кістки сталевий імплантат без алмазоподібного вуглецевого покриття, тваринам дослідної групи – з покриттям. Кров для дослідження відбиралась у тварин після декапітації на 7, 14, 30 та 90 добу після імплантації. За результатами біохімічних досліджень крові щурів контрольної групи у динаміці після введення у стегнову кістку сталевих імплантатів без алмазоподібного вуглецевого покриття було встановлено, що на 7 добу вміст глюкози був вище на 24,5%, креатиніну – знижений на 11,5% на 7 та 14 добу після імплантації, на 30 добу – підвищений на 26,2%; активність АлАТ на 7 добу спостереження збільшилась на 16,9%, АсАТ – була підвищеною на 7 та 14 добу на 40,1% та 35,0% відповідно порівняно з показниками у інтактних щурів. У щурів дослідної групи після імплантації вміст глюкози в крові був збільшений на 28,3%, вміст креатиніну був знижений на 30,0% лише через 7 днів після імплантації, активність печінкових ферментів АлАТ і АсАТ у дослідній групі щурів майже не змінювалась, лише на 7 добу після імплантації спостерігалось зростання активності АлАТ на 6,2% порівняно з показником у інтактних щурів. В результаті було встановлено, що у тварин

дослідної групи ступінь метаболічних порушень була менш вираженою порівняно з групою, якій вводили імплантати без покриття.

**Ключові слова:** сталеві імплантати, стегнова кістка, щури, алмазоподібне вуглецеве покриття, токсичність.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Дослідження виконані у рамках науково-дослідної роботи ДУ «Інститут патології хребта та суглобів ім. проф. М. І. Ситенка НАМН України» за 2017–2019 рр. «Вивчити репаративні властивості біоінженерних конструкцій на основі кісткових ало- та ксенотрансплантатів, що насичені стовбуровими клітинами та факторами росту», № державної реєстрації 0117U001023.

**Вступ.** На сьогодні вуглецеві композитні матеріали давно і ефективно використовуються у медичній практиці, зокрема в ортопедії та травматології [1]. Їх використовують для остеосинтезу при переломах довгих кісток, для пластичного відновлення зв'язок, виготовлення ендопротезів, заміщення невеликих кісткових дефектів тощо [2]. Виконано багато досліджень з вивчення можливості ефективнішого використання вуглецевого композиційного матеріалу. Такі дослідження проводилися на культурі остеобластів, також в експерименті на тваринах та у клініці. Ці та багато інших досліджень довели, що композиційні матеріали на основі вуглецю є матеріалами біологічно інертними, викликають мінімальну запальну реакцію в оточуючих тканинах і можуть бути використані в якості заглибних імплантатів з тривалим терміном дії [3]. Прагнення одержати максимально міцний контакт між імплантатом обумовило активізацію у напрямку розробки різних варіантів покриттів. При використанні керамічних покриттів досліджується їх спроможність до підвищення остеointegraції та надання імплантатам із титану osteoconductive та osteoinductive

якостей. Тому розробки спрямовуються не лише на вивчення медико-біологічних характеристик покриттів, але й на створення покриттів із різних керамік та їх композитів, на синтез нових видів керамік та на удосконалення технології їх нанесення [4]. Існують дані, які дозволяють визнати можливим і перспективним використання імплантатів з вуглецевого композиційного матеріалу для остеосинтезу довгих кісток кінцівок у хворих похилого віку і рекомендувати такі імплантати для клінічного використання [5]. У стоматологічній практиці було доведено, що використання алмазоподібного композитного покриття на імплантаті дозволяють досягати позитивних результатів під час лікування адентії та стимулюють часткову остеоінтеграцію встановлених дентальних імплантатів [6]. Таким чином, можна вважати актуальним і перспективним напрям досліджень щодо токсичності сталевих імплантатів з алмазоподібним вуглецем покриттям для подальшого їх застосування в ортопедії та травматології.

**Мета роботи** – провести оцінку токсичного впливу імплантатів з алмазоподібним вуглецем покриттям на організм експериментальних щурів на різних термінах спостереження на основі результатів біохімічного дослідження крові.

**Матеріал і методи дослідження.** Дослідження виконано на базі відділів експериментального моделювання і трансплантології з експериментально-біологічної клінікою і лабораторної діагностики та імунології ДУ «Інститут патології хребта та суглобів ім. проф. М. І. Ситенка НАМН України» у 2018 році. Всього під час експерименту було використано 61 щура-самця, з них 5 – інтактні тварини, та 2 групи щурів по 28 тварин у кожній (1 група – контрольна, 2 група – дослідна). Вік тварин на початок експерименту становив 5-6 місяців, маса тіла – 300–400 грамів. Всі дослідження були проведено з дотриманням відповідних біоетичних вимог по відношенню до експериментальних тварин згідно Закону України № 3447-IV від 21.02.2006 р. «Про захист тварин від жорстокого поводження» (ст. 26, 31), Європейської конвенції захисту хребетних тварин, яких використовують у експериментальних та інших наукових цілях (Страсбург, 1986) і наказу МОМолодьспорту України № 249 від 01.03.2012 р. «Порядок проведення науковими установами дослідів, експериментів на тваринах». Робота була розглянута та ухвалена комітетом з біоетики ДУ «Інститут патології хребта та суглобів ім. проф. М. І. Ситенка НАМН України», протокол № 174 від 29.01.2019 року.

Тестування *in vivo* сталевих імплантатів з алмазоподібним вуглецевим покриттям проводилось за допомогою експериментальної моделі, яка ство-

рювалась передній латеральний доступ до дистального метафіза лівої стегнової кістки. За допомогою стоматологічного бора створювали стандартний дірчастий дефект діаметром 2 мм та глибиною 3 мм з подальшою імплантацією дослідного зразка (1–1,5 мм імплантованого зразка залишається не зануреним у дефект). Імплантати були зроблені з медичної неіржавої сталі BÖHLER INTERNATIONAL, стандарт EN 10204-2.2 / DIN 50049-2.2 (ТОВ НВП «LEO ORTHO GROUP», Україна). На поверхню дослідних зразків імплантатів нанесено алмазоподібне вуглецеве покриття (методом фільтрованої вакуумно-дугової катодної плазми, товщина шару – не менше 1 мкм, виробник – лабораторія надтвердих аморфних алмазоподібних і полікристалічних алмазних покриттів ННЦ «Харківський фізико-технічний інститут», Україна). Контрольні зразки імплантатів – без покриття. Форма імплантатів – циліндрична, штифти довжиною 4 мм, діаметром 2 мм. Алмазоподібне вуглецеве покриття нанесено на поверхні однієї грані діаметра та 2,5–3 мм довжини штифта. Кров для дослідження відбиралась у тварин після декапітації на 7, 14, 30 та 90 добу після імплантації, з крові виготовляли сироватку шляхом центрифугування. В сироватці крові щурів визначали вміст глюкози, загального білка, сечовини, креатиніну, активність АлАТ і АсАТ та вміст загального білірубину за методиками, наведеними у літературі [7]. Статистичний аналіз даних проводили за допомогою непараметричного критерію Вілкоксона із розрахунками медіани (Me) і процентилів (25% та 75%) [8].

#### **Результати дослідження та їх обговорення.**

Під час аналізу результатів біохімічних досліджень крові щурів у динаміці після імплантації в контрольній групі було встановлено, що рівень глікемії змінювався упродовж спостереження: на 7 добу вміст глюкози був вище на 24,5%, на 14, 30 та 90 добу – не відрізнявся від показника у інтактних тварин (табл. 1).

Вміст загального білка і сечовини в крові щурів не змінювався упродовж всього терміну спостереження. Вміст креатиніну після імплантації був знижений на 11,5% на 7 та 14 добу після імплантації, на 30 добу був на 26,2% вище, на 90 добу не відрізнявся від показника у інтактних щурів. Активність АлАТ на 7 добу спостереження збільшилась на 16,9%, на 14, 30 та 90 добу – не відрізнялась від показника у інтактних тварин.

Активність АсАТ була підвищеною на 7 та 14 добу на 40,1% та 35,0% відповідно, вміст загального білірубину збільшився лише на 30 добу спостереження на 78,0% порівняно з показником у інтактних щурів. Така динаміка активності АлАТ і АсАТ

може свідчити про токсичну реакцію паренхіми печінки на введення імплантатів, а зниження вмісту креатиніну на 7 та 14 добу – на зменшення м'язової активності тварин у післяопераційний період. Гіперглікемія на 7 добу спостереження може вказувати на вплив стресових факторів у ранньому післяопераційному періоді.

У дослідній групі тварин вміст глюкози був збільшений на 28,3% порівняно з показником у інтактних щурів. Загальний білок, білірубін і сечовина на всіх термінах спостереження не відрізнялись від інтактних щурів. Вміст креатиніну, на відміну від контрольної групи, був знижений на 30,0% лише через 7 днів після імплантації. Активність печінкових ферментів АлАТ і АсАТ у дослідній групі щурів майже не змінювалась, лише на 7 добу після імплантації спостерігалось зростання активності АлАТ на 6,2% порівняно з показником у інтактних щурів (табл. 2).

Таким чином, за результатами біохімічного дослідження крові щурів за показниками глюкози, загального білка, азотемії (сечовина, креатинін), активності печінкових ферментів АлАТ і АсАТ та вмістом загального білірубину було встановлено, що у тварин дослідної групи, яким було проведено імплантацію у стегонову кістку сталевих імплантатів із алмазоподібним вуглецевим покриттям, ступінь метаболічних порушень була менш вираженою порівняно з контрольною групою, яким вводили імплантати без покриття. Було запропоновано методологічний підхід до медико-біологічної оцінки штучних біоматеріалів з використанням комплексу методів дослідження *in vitro* в культурі клітин та експериментах на тваринах, який дозволяє виявити наявність чи

відсутність сумісності та цитотоксичності матеріалу [9]. Наприклад, групою вчених на чолі з В. А. Філіпенко було проведено дослідження, які підтверджують високі остеоіндуктивні властивості титану: площа кісткового регенерату навколо досліджуваного імплантату через 30 днів після операції була у 1,99 рази більшою порівняно з контрольною групою, проте токсичні властивості імплантатів не досліджувались [10]. У нашому дослідженні було використано алмазоподібне вуглецеве покриття сталевих імплантатів в експерименті на щурах, яке зменшувало їх токсичну дію на організм тварин після імплантації, що віддзеркалювалось у результатах біохімічних досліджень крові.

**Таблиця 1** – Динаміка біохімічних маркерів крові щурів після введення сталевих імплантатів без покриття – контрольна група (Ме, 25%–75%)

| Показники                     | Інтактні щури, n=5    | Динаміка лабораторних маркерів |                        |                        |                      |
|-------------------------------|-----------------------|--------------------------------|------------------------|------------------------|----------------------|
|                               |                       | 7 доба                         | 14 доба                | 30 доба                | 90 доба              |
| Глюкоза, ммоль/л              | 5,30<br>5,20–5,40     | 6,60 *<br>6,40–7,15            | 5,50<br>5,10–5,70      | 5,00<br>5,00–6,05      | 4,80<br>4,65–5,30    |
| Загальний білок, г/л          | 70,50<br>69,00–71,20  | 73,10<br>69,9–74,3             | 71,40<br>69,9–73,5     | 70,20<br>67,65–72,40   | 69,80<br>69,40–72,40 |
| Сечовина, ммоль/л             | 4,00<br>3,90–4,20     | 5,10<br>4,90–5,50              | 4,10<br>3,85–4,30      | 4,80<br>4,40–4,90      | 4,40<br>3,55–4,80    |
| Креатинін, мкмоль/л           | 61,00<br>60,00–70,00  | 54,00 *<br>51,00–55,50         | 54,00 *<br>49,50–58,50 | 77,00 *<br>73,50–82,00 | 75,00<br>70,00–77,50 |
| АлАТ, U/L                     | 65,00<br>62,00–66,00  | 76,0 *<br>67,50–77,00          | 58,0<br>53,5–65,0      | 67,0<br>62,0–69,0      | 56,0<br>52,0–59,0    |
| АсАТ, U/L                     | 197,00<br>194,0–202,0 | 276,0 *<br>263,0–284,5         | 266,0 *<br>248,5–272,5 | 210,0<br>196,5–226,5   | 214,0<br>210,0–217,5 |
| Загальний білірубін, мкмоль/л | 4,10<br>4,00–4,30     | 4,10<br>3,80–4,25              | 4,20<br>3,85–4,45      | 7,30 *<br>6,95–8,30    | 4,30<br>3,85–4,50    |

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

**Таблиця 2** – Динаміка біохімічних маркерів крові щурів після введення сталевих імплантатів із покриттям – дослідна група (Ме, 25%–75%)

| Показники                     | Інтактні щури, n=5    | Динаміка лабораторних маркерів |                      |                      |                      |
|-------------------------------|-----------------------|--------------------------------|----------------------|----------------------|----------------------|
|                               |                       | 7 доба                         | 14 доба              | 30 доба              | 90 доба              |
| Глюкоза, ммоль/л              | 5,30<br>5,20–5,40     | 6,80 *<br>6,60–7,15            | 5,70<br>5,25–5,95    | 5,20<br>4,85–5,45    | 5,00<br>4,85–5,30    |
| Загальний білок, г/л          | 70,50<br>69,00–71,20  | 72,50<br>71,1–75,3             | 76,10<br>71,35–79,05 | 70,10<br>65,7 – 70,7 | 70,80<br>70,25–72,50 |
| Сечовина, ммоль/л             | 4,00<br>3,90–4,20     | 4,30<br>4,20–4,92              | 4,00<br>3,55–4,15    | 4,20<br>4,00–5,00    | 4,00<br>3,85–4,30    |
| Креатинін, мкмоль/л           | 61,00<br>60,00–70,00  | 47,0 *<br>46,5–49,0            | 58,0<br>50,5–60,5    | 71,0<br>68,00–77,0   | 67,0<br>65,5–74,0    |
| АлАТ, U/L                     | 65,00<br>62,00–66,00  | 69,0 *<br>67,0–88,0            | 70,0<br>62,5–70,5    | 58,0<br>54,0–69,5    | 61,0<br>61,0–84,0    |
| АсАТ, U/L                     | 197,00<br>194,0–202,0 | 209,0<br>198,5–210,0           | 199,0<br>188,5–206,5 | 194,5<br>188,5–194,5 | 196,0<br>186,0–203,0 |
| Загальний білірубін, мкмоль/л | 4,10<br>4,00–4,30     | 4,30<br>3,75–4,45              | 4,20<br>3,80–4,30    | 4,00<br>3,77–4,30    | 4,20<br>4,15–5,35    |

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



**Висновки**

1. За результатами біохімічних досліджень крові щурів контрольної групи у динаміці після введення сталевих імплантатів без алмазоподібного вуглецевого покриття у стегову кістку було встановлено, що на 7 добу вміст глюкози був вище на 24,5%, креатиніну – знижений на 11,5% на 7 та 14 добу після імплантації, на 30 добу – підвищений на 26,2%; активність АлАТ на 7 добу спостереження збільшилась на 16,9%, АсАТ – була підвищеною на 7 та 14 добу на 40,1% та 35,0% відповідно порівняно з показниками у інтактних щурів.
2. За результатами біохімічних досліджень крові щурів дослідної групи у динаміці після введення сталевих імплантатів з алмазоподібним вуглецевим покриттям у стегову кістку вміст глюкози був збільшений на 28,3%, вміст креатиніну був знижений на 30,0% лише через 7 днів після імплантації, активність печінкових ферментів АлАТ і АсАТ у дослідній групі щурів майже не змінювалась, лише на 7 добу після імплантації спостерігалось зростання активності АлАТ на 6,2% порівняно з показником у інтактних щурів.
3. За результатами біохімічного дослідження крові щурів було встановлено, що у тварин дослідної групи, яким було проведено імплантацію у стегову кістку сталевих імплантатів із алмазоподібним вуглецевим покриттям, ступінь метаболічних порушень була менш вираженою порівняно з контрольною групою, яким вводили імплантати без покриття.

**Перспективи подальших досліджень.** Планається вивчення біохімічних маркерів крові у експериментальних щурів для оцінки впливу сталевих імплантатів з алмазоподібним вуглецевим покриттям на регенеративні процеси у кістковій тканині.

**References**

1. Komarov MP. *Zamishchennya defektiv dovhykh kistok shchuchyny implantatamy na osnovi vuhletsyu (eksperymental'ne doslidzhennya z klinichnoyu aprobatyeyu)*. Abstr. PhD. (Med.). Kharkiv; 2008. 17 p. [Ukrainian]
2. Siddiqui HA, Pickering KL, Mucalo MR. A Review on the Use of Hydroxyapatite-Carbonaceous Structure Composites in Bone Replacement Materials for Strengthening Purposes. *Materials (Basel)*. 2018 Sep 24; 11(10): Pii: E1813. PMID: 30249999. PMCID: PMC6212993. Doi: 10.3390/ma11101813
3. Elangomannan S, Louis K, Dharmaraj BM, Kandasamy VS, Soundarapandian K, Gopi D. Carbon Nanofiber / Polycaprolactone/ Mineralized Hydroxyapatite Nanofibrous Scaffolds for Potential Orthopedic Applications. *ACS Appl Mater Interfaces*. 2017 Feb 22; 9(7): 6342-55. PMID: 28128919. Doi: 10.1021/acsami.6b13058
4. Potapchuk AM, Kryvanych VM. Vplyv struktury poverkhni implantativ na protsesy osteointehratsiyi (ohlyad literatury). *Innovatsiyi v stomatolohiyi*. 2015; 1: 82–8. [Ukrainian]
5. Tyazhelov AA, Mikhaylov SR, Subbota IA, Rami MA, Abu Khamdi Samara. Biomekhanicheskiye issledovaniya mekhanicheskikh svoystv zhestkoy i uprugostabil'noy modeley osteosinteza. *Ortopediya, travmatologiya i protezirovaniye*. 2003; 2: 61–6. [Russian]
6. Kutsevlyak VI, Starikova SL. Primeneniye fibroosteo-integrirovannykh subperiostal'nykh implantatov pri atrofii al'veol'yarnogo otrostka verkhney chelyusti. *Visnik stomatologiyi*. 2015; 2: 71–4. [Russian]
7. Goryachkovskiy AM. *Klinicheskaya biokhimiya v laboratornoy diagnostike*. Odessa: Ekologiya; 2005. 616 p. [Russian]
8. Glants S. *Mediko-biologicheskaya statistika*. Per s angl S Glants. M: Praktika; 1998. 459 p. [Russian]
9. Malysheva SV, Vyshnyakova IV, Poshelok DM. Metodolohichnyy pidkhd do vyvchennya medyko-biolohichnykh efektyv shchuchynykh biomaterialiv dlya kistkovykh implantativ. *Visnyk problem biolohiyi i medytsyny*. 2011; 1(87): 166–73. [Ukrainian]
10. Filipenko VA, Batura IO, Andreyev AA, Marushchak OP. Reheneratsiya kistkovoyi tkanyny za umov implantatsiyi sapfiru z tytanovym pokryttyam. *Ortopediya, travmatolohiya u protezirovanye*. 2014; 3: 24–9. [Ukrainian] doi: 10.15674/0030-59872014324-29

УДК 617.3:57.1-57.084.1

**КЛИНИКО-БИОХИМИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ТОКСИЧНОСТИ  
СТАЛЬНЫХ ИМПЛАНТАТОВ С АЛМАЗОПОДОБНЫМ УГЛЕРОДНЫМ ПОКРЫТИЕМ  
В БЕДРЕННУЮ КОСТЬ КРЫСАМ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ**

**Макаров В. Б., Морозенко Д. В., Глебова Е. В.**

**Резюме.** На сегодня углеродные композитные материалы давно и эффективно используются в медицинской практике, что делает актуальным направление исследований по токсичности стальных имплантатов с алмазоподобным углеродом покрытием.

**Цель исследования** – провести оценку токсического воздействия имплантатов с алмазоподобным углеродным покрытием на организм экспериментальных крыс в разные сроки наблюдения по результатам биохимического исследования крови.

Исследование выполнено на 61 крысы-самцы, из них 5 – интактные животные, и 2 группы крыс по 28 животных в каждой (1 группа – контрольная, 2 группа – опытная) в возрасте 5–6 месяцев, масса тела –

300–400 граммов. Животным контрольной группы вводили в дистальный метафиз левой бедренной кости стальной имплантат без алмазоподобного углеродного покрытия, животным опытной группы – с покрытием. Кровь для исследования отбиралась у животных после декапитации на 7, 14, 30 и 90 сутки после имплантации. Согласно результатам биохимических исследований крови крыс контрольной группы в динамике после введения в бедренную кость стальных имплантатов без алмазоподобного углеродного покрытия было установлено, что на 7 сутки содержание глюкозы был выше на 24,5%, креатинина – снижено на 11,5% на 7 и 14 сутки после имплантации, на 30 сутки – повышено на 26,2%; активность АлАТ на 7 сутки наблюдения увеличилась на 16,9%, АсАТ – была повышенной на 7 и 14 сутки на 40,1% и 35,0% соответственно по сравнению с показателями у интактных крыс. У крыс опытной группы после имплантации содержание глюкозы в крови было увеличено на 28,3%, содержание креатинина было снижено на 30,0% только через 7 дней после имплантации, активность печеночных ферментов АлАТ и АсАТ в опытной группе крыс была почти без изменений, только на 7 сутки после имплантации наблюдалось повышение активности АлАТ на 6,2% по сравнению с показателем у интактных крыс. В результате было установлено, что у животных опытной группы степень метаболических нарушений была менее выраженной по сравнению с контрольной группой, которой вводили имплантаты без покрытия.

**Ключевые слова:** стальные имплантаты, бедренная кость, крысы, алмазоподобное углеродное покрытие, токсичность.

UDC 617.3:57.1-57.084.1

### **Clinical and Biochemical Evaluation of the Toxicity of Steel Implants with Diamond-Like Carbon Coating after Introduction into the Femur of the Rats in the Experiment**

**Makarov V. B., Morozenko D. V., Glibova K. V.**

**Abstract.** Carbon composite materials have long and effectively been used in medical practice, which makes the direction of research on the toxicity of steel implants with diamond-like coatings topical.

*The purpose of the study* was to assess the toxic effects of implants with diamond-like coatings on the body of experimental rats at different monitoring times based on the results of biochemical blood tests.

*Material and methods.* The study was performed on 61 male rats; five of them were intact animals. There were also 2 groups of rats (control and experimental), 28 animals in each group. The age of animals at the beginning of the experiment was 5-6 months; the body weight was 300-400 grams. All studies were conducted in compliance with the relevant bioethical requirements in relation to experimental animals. Testing in vivo of steel implants with diamond-like carbon coatings was carried out using an experimental model that created forward lateral access to the distal metaphysis of the left femur. Animals of the control group were inserted a steel implant without a diamond-like carbon coating into the femur, and animals of the experimental group were inserted a steel implant with a coating. Blood for research was selected from animals after decapitation at 7, 14, 30, and 90 days after implantation, serum was prepared from the blood by centrifugation. In blood serum of rats, glucose, total protein, urea, creatinine, ALT and AST activity and total bilirubin content were also determined.

*Results and conclusions.* According to the results of biochemical studies of blood of rats in the control group in the dynamics after the insertion of steel implants without diamond-like carbon coating in the femoral bone, it was found that the glucose content was higher by 24.5% on the 7<sup>th</sup> day, creatinine decreased by 11.5% on the 7<sup>th</sup> and 14<sup>th</sup> days after implantation and increased by 26.2% on the 30<sup>th</sup> day; ALT activity increased by 16.9% on the 7<sup>th</sup> day of observation, AST increased by 40.1% and 35.0% on the 7<sup>th</sup> and 14<sup>th</sup> days, respectively, compared with those in intact rats. The experimental group rats in dynamics after the insertion of steel implants with diamond-like carbon coating in the femur had the increased glucose content by 28.3%, and the reduced creatinine content by 30.0% on the 7<sup>th</sup> day after implantation; activity of the liver enzymes ALT and AST in the experimental group of rats was almost unchanged. There was an increase in ALT activity by 6.2% on the 7<sup>th</sup> day after implantation compared with intact rats.

*Conclusions.* The obtained results showed that in animals of the experimental group the degree of metabolic disturbances was less pronounced compared with the control group, which were inserted implants without coating.

**Keywords:** steel implants, femur, rats, diamond-like carbon coating, toxicity.

*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 29.05.2019 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs04.05.067  
УДК 616.379-008.64:616.7]-092.9

Понирко А. О., Рябенко Т. В.

## ПОРІВНЯЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА СТАНУ КІСТКОВОЇ ТКАНИНИ У ЩУРІВ РІЗНИХ ВІКОВИХ ГРУП ЗА УМОВ ІНДУКОВАНОЇ ГІПЕРГЛІКЕМІЇ

Сумський державний університет, Медичний інститут,  
Україна

ponyrkoalina123@gmail.com

Дослідження останніх років показали, що хворі на цукровий діабет часто мають захворювання скелету. Тому характер змін у кістковій тканині під час гіперглікемії є важливим предметом досліджень на сьогоднішній день. Під час гіперглікемії відмічається зниження мінеральної щільності кісткової тканини, що може призвести до її перелому. Це можна пояснити тим фактором, що високі рівні глюкози в крові асоціюються зі збільшенням екскреції кальцію з сечею, що призводить до від'ємного його балансу.

У даній роботі на основі анатомічних, гістологічних, морфометричних та статистичних методів досліджень було встановлено виражені структурні зміни у щурів всіх вікових категорій.

Дослід проводили на 36 білих лабораторних щурах різного віку. За допомогою розчину алоксану моделювали гіперглікемію. В результаті розвитку гіперглікемії спостерігали зміну структурних показників довгих трубчастих кісток щурів різного віку. На 30 добу у епіфізарному хрящі щурів молодого віку було зафіксовано виражені структурні зміни. Відбувалося скорочення чисельності проліферативних колонок у зоні проліферації. У кортикальному шарі виявлено виражену резорбцію поверхні періосту з утворенням різного розміру та форм порожнин. Також зафіксовано виражену резорбцію періосту кортикального шару, що є суттєвим з точки зору виникнення переломів через втрату товщини кортексу. Зниження щільності кісткових трабекул можливо було викликане порушенням механізму гіпертрофії хондроцитів та наступною неможливістю мінералізації цих ділянок. Рівень глюкози в крові та сечі протягом всього експерименту був досить високий, що говорить про розвиток хронічної гіперглікемії. Результати та строки експерименту показують, що ступінь отриманих змін залежить від віку тварин та тривалості експерименту.

**Ключові слова:** алоксан, довгі трубчасті кістки, епіфіз, метафаз, мікроскопічна будова, гістоструктура органа.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Дослідження є фрагментом НДР «Морфофункціональні аспекти порушення гомеостазу організму», № державної реєстрації 0118U006611.

**Вступ.** У структурі захворюваності в економічно розвинутих країнах цукровий діабет (ЦД) займає одне з провідних місць. В світі 382 млн. людей мають це захворювання. І ця цифра з кожним роком тільки збільшується [1]. Значна поширеність дозволяє охарактеризувати цю хворобу як неінфекційну пандемію [2]. В останні роки були отримані докази того, що всі хворі знаходяться в групі підвищеного ризику переломів, що пов'язані у них з розвитком остеопенії та остеопорозу [3, 4] та при цьому має місце порушення репаративного остеогенезу.

Дослідження на експериментальних тваринах в умовах моделювання гіперглікемії дає можливість охарактеризувати рівень кількісних та якісних змін кісток на протязі тривалого часу. Також із наявними літературними даними необхідно детально дослідити часові характеристики морфологічної зміни кісток у щурів зі змодельованою гіперглікемією [4].

**Мета дослідження** – дослідити зміну морфологічних особливостей кісток щурів різних вікових груп за умов експериментальної гіперглікемії.

**Матеріал та методи дослідження.** Експеримент було проведено на 36 білих лабораторних щурах різного віку. Гіперглікемія моделювалася шляхом інтраперитонеального введення дигідрату алоксану одноразово у вигляді 0,9% нормального сольового розчину в дозі 150 мг/кг [5]. Матеріалом для дослідження були довгі трубчасті кістки скелету, а саме проксимальний та дистальний епіфізи стегнових кісток щурів.

Експеримент було проведено у відповідності до вимог «Європейської конвенції захисту хребетних тварин, яких використовують в експериментальних та інших наукових цілях» (Страсбург, 1986) та Закону України про гуманне відношення до піддослідних тварин [6, 7, 8].

Тварини були поділені на дві групи: перша – тварини групи контролю котрі були поділені на три підгрупи відповідно віку (молоді 1–7 міс., зрілі – 8–14 міс., старечі – 15–21 міс.); друга – експериментальна група (тварини з гіперглікемією). В свою чергу була поділена на 3 підгрупи відповідно віку (молоді 1–7 міс., зрілі – 8–14 міс., старечі – 15–21 міс.).

У роботі використовували гістологічні, морфометричні та статистичні методи досліджень. Забір матеріалу та аналіз здійснювали на 30 добу експерименту. Наявність гіперглікемії визначали за сукупністю показників: рівня глюкози в крові, рівня глюкози в сечі. Після введення розчину алоксану у піддослідних тварин ми спостерігали розвиток типових клінічних показників при гіперглікемії: полідипсія, поліурія з глюкозурією, поліфагія, зниження маси тіла, значне підвищення глюкози в крові та наявність глюкози в сечі.

Стегнові кістки щурів різного віку видаляли, очищували від м'яких тканин та фіксували у 10% забуференому фосфатним буфером формаліні протягом доби. Декальцинували у 10% розчині мурашиної кислоти. Після цього дегідрували у серії етилових спиртів зростаючої концентрації (70°, I – 96°, II – 96°), просочували у ізопропілових спиртах та у трьох серіях парафіну, отриманий матеріал заливали у парафін. Виготовлені парафінові блоки різали на санному мікромомі "Reichert" з отриманням зрізів (6–10 мкм). Гістологічний аналіз та фотографування зрізів проводили з використанням мікроскопа Olympus BX63 (Япон) при збільшенні 100, 200 та 400.

Морфометрію різних зон трубчастої кістки проводили за наступними параметрами: ширина кісткових трабекул, загальна ширина епіфізарного хряща, співвідношення клітинних елементів та міжклітинної речовини епіфізарного хряща.

Статистичний аналіз цифрових показників проводили на персональному комп'ютері з використанням програми Statistica. Достовірність отриманих змін поміж групами визначали по U-критерію Мана-Уїтні з достовірністю похибки 0,05.

#### Результати дослідження та їх обговорення.

Проведеними дослідженнями встановлено, що у епіфізарному хрящі щурів молодого віку на 30 добу після введення алоксану зафіксовано виражені структурні зміни (**рис. 1 а**). Поверхнева зона мала нехарактерну будову а саме замість сплосчених, розміщених перпендикулярно центральній вісі клітин було встановлено утворення колонок з 2–3 клітин (**рис. 1 б**). Спостерігалось скорочення чисельності проліферативних колонок у зоні проліферації, які розміщувалися на відстані одне від одного. Деякі хондроцити у колонках мали пікнотичне

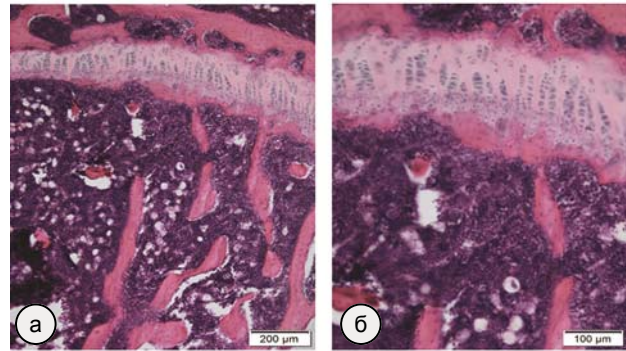


**Рис. 1.** Фрагмент метафізу дистального відділу стегнової кістки молодого щура на 30 добу після введення алоксану. Епіфізарний хрящ (а, б) з зоною первинної та вторинної спонгіози (а). Нерівномірність та висота проліферативних колонок. Відсутність трабекул у зоні первинної спонгіози. Збільшення:

а) 100; б) 200.Забарвл. гематоксилін та еозин

ядро, що свідчить про загибель клітин. Зона гіпертрофії на ділянках була відсутня, що може вказувати на порушення процесу гіпертрофії хондроцитів та перешкоджати утворенню кісткових трабекул.

Так, у зоні первинної спонгіози зафіксовано майже повну відсутність кісткових трабекул (**рис. 1 б**). Безпосередньо під зоною гіпертрофії та кальцифікації встановлено шар кісткового матриксу з остеоцитами у вигляді еозинофільно забарвленого пласту перпендикулярного центральній вісі стегнової кістки. Він мав неоднакову ширину, а місцями був зовсім відсутній, як і кісткові трабекули. Поодинокі кісткові трабекули у цій зоні мали різну товщину, на ділянках, прилеглих до епіфізарного хряща потоншувалися. Дані трабекули не утворювали контактів одна з одною.

У зоні вторинної спонгіози виявлено малу кількість кісткових трабекул (**рис. 1 а**). Вони, як і у зоні первинної спонгіози не утворювали кісткову мережу, були нерівномірної товщини.

Кісткові порожнини були заповнені червоним кістковим мозком з осередками жовтого кісткового мозку, що вказує на зниження остеогенного потенціалу.

У кортикальному шарі виявлено виражену резорбцію поверхні періосту з утворенням різного розміру та форм порожнин. Внаслідок цього ширина кортексу суттєво потоншувалася на деяких ділянках. Встановлені зміни вказують на переважання утворення остеокластів з мезенхімальних клітин попередників, замість остеобластів.

Поверхні кісткових трабекул була резорбована, виявлено утворення гаушипових лакун на їх поверхні, а також на поверхні ендосту поряд з такими трабекулами. Ширина кісткових трабекул зменшилася з  $80,45 \pm 2,19$  у нормі до  $77,26 \pm 2,69$  мкм. Крім того трабекули не з'єднувались з кортексом, це



може призводити до зниження міцнісних якостей кістки.

Рівень глюкози в крові становив 19,3 ммоль/л, в сечі 55 ммоль/л., що свідчило про розвиток гіперглікемії тяжкого ступеню.

У щурів зрілого віку на 30 добу після введення алоксану відбувалося зниження щільності проліферативних колонок та їх висоти. Так само, як і у молодих щурів в деяких ділянках зони гіпертрофії були відсутні, що можливо пояснює майже повну відсутність трабекул у зоні первинної спонгіози. У зоні первинної спонгіози також, як і у молодих щурів встановлено суттєве зниження кількості трабекул, які не утворювали трабекулярної мережі. Ширина кісткових трабекул зменшилася з  $68,28 \pm 4,29$  у нормі до  $65,01 \pm 2,73$ .

У зоні вторинної спонгіози кількість трабекул також була невеликою, кістковий матрикс містив велику кількість ліній склеювання, розміщених хаотично (рис. 2), що свідчить про активні процеси

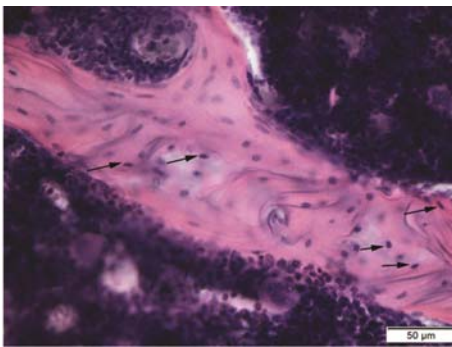


**Рис. 2.** Кісткова трабекула у зоні вторинної спонгіози щура середнього віку на 30 добу після введення алоксану. Хаотичне розташування ліній склеювання. Остеоцити з каріопікнозом (стрілки). Зб. 400. Забарвл. гематоксилін та еозин

перебудови губчастої кісткової тканини. Остеоцити розміщувались нерівномірно, в окремих ділянках траплялися загиблі клітини з каріопікнозом.

У кортикальному шарі стегнової кістки також встановлено ознаки резорбції періосту, як у молодих щурів, однак менш виражені. У матриксі кортекса на рівні вторинної спонгіози виявлено немінералізовані ділянки, виконані хрящовою тканиною, що є порушенням структури, враховуючи віддаленість від епіфізарного хряща та свідчить про втрату міцнісних якостей кістки. Також зафіксовано майже повну відсутність контактів трабекул з кортикальним шаром.

Рівень глюкози в крові становив 14,8 ммоль/л, в сечі 55 ммоль/л., що підтверджує наявність гіперглікемії тяжкого ступеню.

У щурів старечого віку на відміну від тварин молодого та середнього на цей термін спостереження було виявлено незначні структурні зміни у дистальному метафізі стегнової кістки. Ширина епіфізарного хряща зменшилася з  $240,79 \pm 3,82$  мкм. у нормі до  $221,26 \pm 2,47$  мкм.

У зоні первинної спонгіози розташовувалася велика кількість кісткових трабекул, деякі з них мали сліпі закінчення та не утворювали з'єднань з іншими трабекулами, розташованими нижче. У зоні вторинної спонгіози спостерігали відсутність контакту між трабекулами, але їх кількість була значно більшою порівняно з групами щурів іншого віку.

Рівень глюкози в крові становив 22,7 ммоль/л, в сечі 55 ммоль/л., що також підтверджує наявність гіперглікемії тяжкого ступеню.

Таким чином, отримані результати підтверджують дані літературних джерел про вплив гіперглікемії на кісткову тканину, а саме пригнічення формування губчастої кісткової тканини та стоншення кортексу, що відбувається внаслідок резорбції [1, 6], особливо у щурів молодого віку. Це може бути причиною формування низького піку кісткової маси та підвищувати ризик виникнення остеопорозу та переломів у майбутньому [3, 4, 5].

**Висновки.** Отже на 30 добу спостережень встановлено виражені структурні зміни у всіх вікових групах щурів. Це виражалось у порушенні зональності епіфізарного хряща (відсутність зони гіпертрофії на ділянках) та скороченні щільності кісткових трабекул. Також зафіксовано виражену резорбцію періосту кортикального шару молодих щурів, що є суттєвим з точки зору виникнення переломів через втрату товщини кортекса. У щурів старечого віку були зафіксовані не значні структурні порушення у кістковій тканині та епіфізарному хрящі. Встановлені зміни у щурів всіх вікових груп можуть свідчити про те, що зниження щільності кісткових трабекул можливо викликане порушенням механізму гіпертрофії хондроцитів та наступною неможливістю мінералізації цих ділянок.

Протягом всього експерименту рівень глюкози в крові та сечі був збільшений у декілька раз, що свідчить про розвиток гіперглікемії тяжкого ступеню.

**Перспективи подальших досліджень.** Наступним етапом наших досліджень стане дослідження структурних змін довгих трубчастих кісток у більш пізні строки гіперглікемії.

## References

1. Jackuliak P, Killinger Z, Payer JJ. Bone quality in diabetes mellitus type 2. Presented at *Bone Abstracts European Calcified Tissue Society Congress*. 2014: 215. doi: 10.1530/boneabs.3.PP215

2. Zimmet PZ. The growing pandemic of type 2 diabetes a crucial need for prevention and improved detection. *Medico-grafia*. 2011; 33(106): 15-21.
3. Jiao H, Xiao E, Graves DT. Diabetes and its effect on bone and fracture healing. *Current osteoporosis reports*. 2015; 13(5): 327-35. PMID: 26254939. PMCID: PMC4692363. DOI: 10.1007/s11914-015-0286-8
4. Raisingani M, Preneet B, Kohn B, Yakar S. Skeletal growth and bone mineral acquisition in type 1 diabetic children; abnormalities of the GH/IGF-1 axis. *Growth Hormone & IGF Research*. 2017; 34: 13-21. PMID: 28482269. PMCID: PMC5516798. DOI: 10.1016/j.ghir.2017.04.003
5. Rubin MR. Bone cells and bone turnover in diabetes mellitus. *Current osteoporosis reports*. 2015; 13(3): 186-91. PMID: 25740570. DOI: 10.1007/s11914-015-0265-0
6. Dedukh NV, Sykal AA. Regeneratsiya kosti pri sakharom diabete 2 tipa (Eksperimentalnoe issledovanie) [Bone regeneration in type 2 diabetes mellitus (Experimental study)]. *Problemi osteologiyi*. 2015; 18(14): 12-7. [Russian]
7. Yevropeyska konventsia pro zakhyst khrebetnykh tvaryn, shcho vykorystovuyutsya dlya doslidnykh ta inshykh naukovykh tsiley [European Convention for the Protection of Vertebrate Animals Used for Research and Other Scientific Purposes]. Strasburh, 18 berezhnya 1986 roku: ofitsiynyi pereklad [Tekst]. Verkhovna rada Ukrainy. Ofits veb sayt. (Mizhnarodnyi dokument Rady Yevropy). Available from: [http://zakon.rada.gov.ua/cgi-bin/laws/main.cgi?nreg=994\\_137](http://zakon.rada.gov.ua/cgi-bin/laws/main.cgi?nreg=994_137) [Ukrainian]
8. *Zakon Ukrainy № 3447-IV vid 21.02.2006 «Pro zakhyst tvaryn vid zhorstkoho povodzhennya»* [On the Protection of Animals from Cruelty]. Statyia 26. [Ukrainian]

УДК 616.379-008.64:616.7]-092.9

# **СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА СОСТОЯНИЯ КОСТНОЙ ТКАНИ У КРЫС РАЗНЫХ ВОЗРАСТНЫХ ГРУПП В УСЛОВИЯХ ИНДУЦИРОВАННОЙ ГИПЕРГЛИКЕМИИ**

**Понырко А. А., Рябенко Т. В.**

**Резюме.** Исследования последних лет показали, что больные сахарным диабетом часто имеют заболевания скелета. Во время гипергликемии отмечается снижение минеральной плотности костной ткани, что может привести к ее перелому. Это можно объяснить тем фактором, что высокие уровни глюкозы в крови ассоциируются с увеличением экскреции кальция с мочой, что приводит к его отрицательному балансу.

В данной работе на основе анатомических, гистологических, морфометрических и статистических методов исследований были установлены выраженные структурные изменения у крыс всех возрастных категорий.

Опыт проводили на 36 белых лабораторных крысах разного возраста. С помощью раствора аллоксана моделировали гипергликемию. В результате развития гипергликемии наблюдали смену структурных показателей длинных трубчатых костей крыс разного возраста. На 30 сутки в эпифизарном хряще крыс молодого возраста было зафиксировано выраженные структурные изменения, происходило сокращение численности пролиферативных колонок в зоне пролиферации. В кортикальном слое обнаружено выраженную резорбцию поверхности периоста с образованием разного размера и форм полостей. Также зафиксировано выраженную резорбцию периоста кортикального слоя, что является существенным с точки зрения возникновения переломов из-за потери толщины кортекса. Снижение плотности костных трабекул возможно было вызвано нарушением механизма гипертрофии хондроцитов и последующей невозможностью минерализации этих участков. Уровень глюкозы в крови и моче в течение всего эксперимента был достаточно высок, что говорит о развитии хронической гипергликемии. Результаты и сроки эксперимента показывают, что степень полученных изменений зависит от возраста животных и продолжительности эксперимента.

**Ключевые слова:** аллоксан, длинные трубчатые кости, метафиз, микроскопическое строение, гистоструктуры органа.

UDC 616.379-008.64:616.7]-092.9

# **Comparative Characteristics of the State of Bone Tissue in Rats of Different Age Groups in Conditions of Induced Hyperglycemia**

**Ponyrko A. O., Riabenko T. V.**

**Abstract.** Recent studies have shown that diabetic patients often have skeletal diseases. Therefore, the nature of changes in bone tissue during hyperglycemia is an important subject of research today. During hyperglycemia, a decrease in bone mineral density is observed, which can lead to its fracture. This can be explained by the fact that high blood glucose levels are associated with an increase in urinary calcium excretion, which leads to its negative balance.

*The purpose of the study* was to establish pronounced structural changes in rats of all ages on the basis of anatomical, histological, morphometric, and statistical research methods.

*Material and methods.* The experiment was performed on 36 white laboratory rats of different ages. Hyperglycemia was modeled using a solution of alloxan.

*Results and discussion.* As a result of the development of hyperglycemia, a change in the structural indicators of the long tubular bones of rats of different ages was observed. On the 30<sup>th</sup> day we recorded pronounced structural changes in the epiphyseal cartilage of young rats, the number of proliferative columns in the proliferation zone decreased. In the cortical layer, we found pronounced resorption of the surface of the periosteum with the formation of different size and shape of cavities. There was also a pronounced resorption of the periosteum of the cortical layer, which is significant in terms of the occurrence of fractures due to the loss of cortex thickness. The decrease in the density of bone trabeculae was probably caused by a violation of the mechanism of hypertrophy of chondrocytes and the subsequent impossibility of mineralization of these areas.

*Conclusion.* The diaphysis revealed a change in the diameter of the osteons and their channels. The level of glucose in the blood and urine throughout the experiment was quite high, which indicates the development of chronic hyperglycemia. The results and timing of the experiment showed that the degree of the obtained changes depended on the age of the animals and the duration of the experiment.

**Keywords:** alloxan, long tubular bones, metaphysis, microscopic structure, organ histostructures.

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

Стаття надійшла 14.06.2019 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs04.05.072

УДК 616.318-089.844: 57.084.1:546.59

Рябоконь Є. М., Шатов П. О.,  
Горголь Н. І., Каміна Т. В., Стоян О. Ю.

## ДИНАМІКА РАНОВОГО ПРОЦЕСУ ПІСЛЯ ІМПЛАНТАЦІЇ ЗОЛОТИХ КЛІПС ДО ЯЗИКА ТА ЩОКИ В ЕКСПЕРИМЕНТІ НА ТВАРИНАХ

Харківський національний медичний університет, Україна

paul.shatov88@gmail.com

Інтраоральний пірсинг – це практика, яка отримала визнання як ознака індивідуальності, маргінальності або прикраси, проте вона має певні ризики. Авторами проводяться дослідження щодо морфологічних особливостей перебігу ранового процесу в органах ротової порожнини, проте недостатньо вивченими й актуальними є питання морфології ранового процесу після імплантації золотих кліпс у динаміці в експерименті.

*Мета дослідження* – встановити морфологічні особливості перебігу ранового процесу в тканинах щоки та язика у динаміці після імплантації експериментальними тваринами золотих кліпс.

Експеримент проводився на кроликах лінії шиншилла (n=8). Тваринам було імплантовано золоті кліпси у м'які тканини язика та щоки. Для вивчення динаміки зміни каналу пірсингу було проведено гістологічні дослідження на 7, 14, 28 та 60 добу після імплантації. Вивчення та описання мікропрепаратів та мікроскопічне фотографування проводили на мікроскопі "Olympus" BX-41 (Японія).

На 7 добу після імплантації золотих кліпс рановий канал язика та щоки очищується від гнійно-некротичного детриту, відмічається зменшення запалення, при у складі запального інфільтрату збільшується кількість лімфоцитоподібних та плазматичних клітин, лаброцитів та поодиноких гранулоцитів, які виграють провідну роль у реалізації функцій неспецифічного та специфічного захисту.

На 14 добу після імплантації золотих кліпс у рановому каналі язика та щоки відбувається трансформація грануляційної тканини в сполучну, що віддзеркалюється у дозріванні колагену; серед клітин грануляційної тканини присутні фіброцити, фібробласти, лімфоцитоподібні, плазматичні клітини, лаброцити та поодинокі гранулоцити. На 14 добу після імплантації золотих кліпс спостерігається повна епітелізація ранового каналу язика та щоки, яка завершує процес репарації; «якість» епітелізації пов'язана із повноцінністю грануляційної, а потім – сполучної тканини, що формується у процесі регенерації.

На 60 добу після імплантації золотих кліпс оформлюється сполучна тканина, а також визначається стійка епітелізація ранового каналу, а також щільне з'єднання епітеліального пласта з підлягаючою тканиною, субепітеліально визначається зріла сполучна тканина, запальні та дисциркуляторні розлади відсутні.

**Ключові слова:** пірсинг, золоті кліпси, язик, щока, імплантація, рановий процес, регенерація.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Робота виконана згідно з комплексним планом наукових досліджень Харківського національного медичного університету МОЗ України та є складовою частиною загальної теми науково-дослідної роботи «Діагностика та лікування захворювань органів та тканин щелепно-лицевої ділянки», № державної реєстрації 0113U002274.

**Вступ.** Інтраоральний пірсинг – це практика, яка отримала визнання як ознака індивідуальності, маргінальності або прикраси. Незважаючи на його банальний зовнішній вигляд, за результатами різних наукових досліджень, пірсинг має певні ризики [1]. Ускладнення включають інфекцію, кровотечу та місцеву травму, і вони виникають досить часто, щоб можна було піднімати питання його небезпечності [2]. Як показує анкетування підлітків, що найчастіше носять пірсинг, у 53,7% випадків не отримали інформації щодо ризиків після імплантації [3]. Також відомо, що більш тривале носіння пірсингу язика та губ пов'язано із більшою розповсюдженістю зубних дефектів та рецесії ясен [4]. Разом з тим, алергія на золото як на матеріал містить багато питань і протиріч, зокрема, складна взаємодія між золотом та тілом людини до кінця не встановлена [5, 6]. Хоча авторами проводяться дослідження щодо морфологічних особливостей перебігу ранового процесу в органах ротової порожнини [7, 8], проте недостатньо вивченими й актуальними є питання морфології ранового процесу після



імплантації золотих кліпс у динаміці в експерименті.

**Мета дослідження** – встановити морфологічні особливості перебігу ранового процесу в тканинах щоки та язика у динаміці після імплантації експериментальним тваринам золотих кліпс.

**Матеріал та методи досліджень.** Експеримент проводився у 2015 році на кроликах лінії шиншила ( $n=8$ ). Всі дослідження були проведені відповідно до вимог Європейської конвенції по захисту хребетних тварин (Страсбург, 18.03.1986 р.), директиви Ради Європейського економічного товариства по захисту хребетних тварин (Страсбург, 24.11.1986) та затверджені протоколом № 6 засідання комісії з питань етики та біоетики Харківського національного медичного університету від 5 червня 2013 р.

Тваринам було імплантовано золоті кліпси у м'які тканини язика та щоки. Для вивчення динаміки зміни каналу пірсингу було проведено гістологічні дослідження на 7, 14, 28 та 60 добу після імплантації. Морфологічні дослідження м'яких тканин язика та щоки проводились на базі Центральної науково-дослідної лабораторії та кафедри патологічної анатомії Харківського національного медичного університету. В основу цього дослідження покладено морфологічне дослідження перебігу запального процесу при використанні золотих пірсингових кліпс.

У виведених з експерименту тварин відбирали фрагменти язика та щоки з ділянок встановлення кліпс. Одержаний матеріал фіксували у 10%-му водному розчині нейтрального формаліну. Після закінчення спиртової проводки матеріал піддавали парафіновій проводці, після чого виготовляли зрізи товщиною  $4-5 \times 10^{-6}$  м. Фарбування гематоксином та еозином використовували для оцінки загального стану досліджуваних тканин, фарбування за Ван Гізоном – для виявлення та диференціації сполучнотканинних структур [9]. Вивчення та описання

мікропрепаратів та мікроскопічне фотографування проводили на мікроскопі "Olympus" BX-41 (Японія).

#### Результати дослідження та їх обговорення.

На 7 добу після імплантації кліпс у повздовжньому зрізі ранового каналу язика визначається епітелізація, при цьому новоутворений епітелій з боку дорсальної поверхні вкривав менше третини довжини каналу. Регенерат багатощарового плескатоого зроговілого епітелію тонкий та складається з невеликої кількості епітеліальних клітин (**рис. 1-а**). У глибоких відділах ранового каналу, де відсутня епітелізація, та в оточуючих канал тканинах виявляється слабо виражене запалення та циркуляторні розлади. Грануляційна тканина у цих ділянках представлена петлями тонкостінних судин капілярного типу. Між судинами багато недиференційованих лімфоцитоподібних клітин, нейтрофільних гранулоцитів, плазматичних клітин та лаброцитів. Фіброзний шар грануляційної тканини не визначається. У грануляційній тканині, яка розташована субепітеліально, кількість колагенових волокон збільшено та згруповано у пучки, одночасно зменшується кількість судин, які диференціюються в артерії та вени. Волокна у таких ділянках характеризуються посиленням фуксинофілії, що свідчить про процеси дозрівання колагену. Серед клітинних елементів грануляційної тканини знаходяться нейтрофільні гранулоцити. Саркоплазма м'язових клітин в ділянці ранового каналу з вогнищами базофілії, більшість клітин є без'ядерними. На 7 добу у повздовжньому розрізі ранового каналу щоки визначається епітелізований рановий канал. Шар багатощарового плескатоого епітелію представлений великою кількістю клітинних рядів епітеліальних клітин, поверхневий шар – з ознаками зроговіння (**рис. 1-б**).

У грануляційній тканині колагенові волокна групуються у пучки, і характеризуються посиленням фуксинофілії, що свідчить про процеси дозрівання колагену. Серед клітинних елементів грануляційної



**Рис. 1.** Гістологічні зміни ранового каналу язика та щоки на 7 добу після імплантації золотої кліпси:

а – повздовжній зріз ранового каналу язика з частковою епітелізацією (стрілка).  $36 \times 100$ ; б – поперечний зріз ранового каналу щоки з епітелізацією навколо (стрілка).  $36 \times 100$ ; в – субепітеліально розташовані фуксинофільні волокна.  $36 \times 200$ . Фарбування пікрофуксин за Ван Гізоном

тканини присутні лімфоцитоподібні та плазматичні клітини, лаброцити та поодинокі гранулоцити (рис. 1-в).

На 14 добу у повздовжньому розрізі ранового каналу визначається епітелізація, при цьому новоутворений епітелій з боку дорсальної поверхні вкриває більше  $\frac{1}{2}$  довжини каналу. Регенерат багатошарового плескатоного зроговілого епітелію складається з плескатих зроговілих клітин, клітин зернистого шару, цитоплазма яких містить гранули кератогіаліну, шипуватих та базальних клітин. На невеликих ділянках епітелій формує «занурені» акантотичні розростання (рис. 2-а).

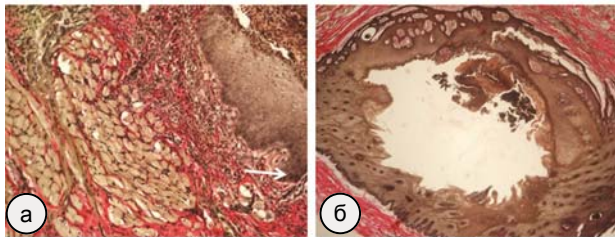


**Рис. 2.** Гістологічні зміни ранового каналу язика та щоки на 14 добу після імплантації золотої кліпси:

а – епітелій із «зануреними» акантотичними розростаннями. 3б.×200; б – епітелізований рановий канал щоки. 3б.×40. Фарбування пікрофуксин за Ван Гізоном

Клітини проліферуючого багатошарового плескатоного епітелію характеризуються поліморфізмом та гіперхромністю ядер. Цитоплазма епітеліальних клітин базофільна, що свідчить про накопичення у ній рибонуклеїнової кислоти і, відповідно, її високий регенераторний потенціал. Базальна мембрана епідермісу є рівномірною за товщиною, і характеризується щільним з'єднанням з грануляційною тканиною. У субепітеліальних тканинах спостерігається слабо виражене запалення, визначаються лімфоцитоподібні клітини, поодинокі нейтрофільні гранулоцити, плазматичні клітини і лаброцити. У грануляційній тканині, яка розташована субепітеліально, кількість колагенових волокон збільшено, вони групуються у пучки, зменшується кількість судин, відбувається дозрівання колагену, що видно завдяки посиленню фуксинофілії, серед клітин грануляційної тканини присутні нейтрофільні гранулоцити.

На 14 добу канал щоки повністю епітелізований, шар багатошарового плескатоного епітелію широкий, з акантотичними розростаннями, поверхневий шар – з ознаками зроговіння. У субепітеліальній тканині колагенові волокна фуксинофільні, що вказує на дозрівання колагену, серед клітин грануляційної тканини присутні клітини фібробластичного ряду, лімфоцитоподібні, плазматичні клітини, лаброцити та поодинокі гранулоцити (рис. 2-б).

На 28 добу на повздовжньому зрізі стінка ранового каналу язика вкрита багатошаровим плескатым епітелієм на більшій частині його довжини. Пласт останнього потовщений з акантотичними розростаннями та ознаками гіперкератозу (рис. 3-а).

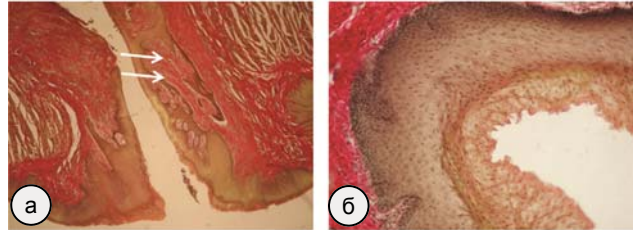


**Рис. 3.** Гістологічні зміни ранового каналу язика та щоки на 28 добу після імплантації золотої кліпси:

а – епітелізований рановий канал язика, у епітеліальному пласті – явища гіперкератозу та акантозу (стрілки). 3б.×40. б – поперечний зріз ранового каналу щоки з його повною епітелізацією. 3б.×200. Фарбування пікрофуксин за Ван Гізоном

Субепітеліальна тканина представлена дозріваючою грануляційною тканиною, у якій колагенові волокна є фуксинофільними, упорядкованими та формують пучки. Клітинні елементи грануляційної тканини представлені фібробластами та фіброцитами, лімфо-плазмоцитарними клітинами та поодинокими нейтрофільними гранулоцитами.

На 28 добу у поперечному рановому каналі щоки визначається його повна епітелізація. Пласт багатошарового плескатоного епітелію представлений великою кількістю рядів епітеліальних клітин, поверхневий шар – з ознаками зроговіння. Епітелій міцно з'єднаний з підлягаючою тканиною. Субепітеліально інтенсивно фуксинофільні колагенові волокна згруповані у пучки, що свідчить про трансформацію грануляційної тканини в сполучну. Ознаки запалення й дисциркуляторні розлади відсутні.

На 60 добу на повздовжньому зрізі ранового каналу язика визначається його повна епітелізація. Пласт епітелію потовщений з акантотичними розростаннями та ознаками гіперкератозу. Субепітеліальна тканина представлена пучками колагенових волокон, клітинні елементи не багаточисельні, представлені фібробластами і фіброцитами, рідше – лімфо-плазмоцитарними елементами (рис. 4-а).

На 60 добу рановий канал щоки епітелізовано навкруги та по всій довжині. Пласт багатошарового плескатоного епітелію – з ознаками зроговіння та акантозу, субепітеліальна базальна мембрана тонка та чітка. Відзначається щільне з'єднання епітеліального пласта з підлягаючою тканиною, субепітеліально визначається зріла сполучна тканина, запальні та дисциркуляторні розлади відсутні (рис. 4-б).

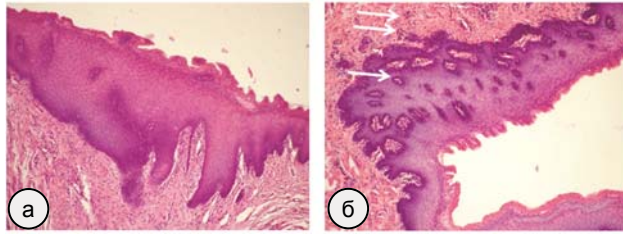


**Рис. 4.** Гістологічні зміни ранового каналу язика та щоки на 60 добу після імплантації золотої кліпси:

а – фрагмент ранового каналу язика, епітеліальний пласт з ознаками гіперкератозу і акантозу. б – поперечний зріз ранового каналу щоки з його повною епітелізацією, ознаки гіперкератозу та акантозу епітелію (стрілка); субепітеліально – зріла сполучна тканина (дві стрілки). 36.×100. Фарбування гематоксиліном та еозином

Таким чином, регенеративні процеси у рановому каналі язика та щоки перебігали із поступовою епітелізацією та формуванням сполучної тканини. Це свідчить про відсутність ускладнень після імплантації кліпс, адже відомо, що заключним етапом загоєння будь-якої рани є епітелізація її поверхні [10]. Прикладним аспектом даного дослідження можна вважати те, що від клініко-морфологічної характеристика ранового процесу залежить тактика лікування пацієнтів у разі розвитку будь-яких ускладнень та прогнозування формування рубцевої тканини [11]. При цьому визначенні клініко-цитологічної характеристики загоєння ранових процесів у ротовій порожнині, зокрема, язика дозволяють оцінювати ефективність терапевтичних заходів [12]. Таким чином, визначення характеру гістологічних змін каналу язика та щоки після

імплантації золотих кліпс тваринам дозволяє прогнозувати перебіг ранового процесу.

#### Висновки

1. На 7 добу після імплантації золотих кліпс рановий канал язика та щоки очищується від гнійно-некротичного детриту, відмічається зменшення запалення, при у складі запального інфільтрату збільшується кількість лімфоцитоподібних та плазматичних клітин, лаброцитів та поодиноких гранулоцитів, які виграють провідну роль у реалізації функцій неспецифічного та специфічного захисту.
2. На 14 добу після імплантації золотих кліпс у рановому каналі язика та щоки відбувається трансформація грануляційної тканини в сполучну, що віддзеркалюється у дозріванні колагену; серед клітин грануляційної тканини присутні фіброцити, фібробласти, лімфоцитоподібні, плазматичні клітини, лаброцити та поодинокі гранулоцити.
3. На 28 добу після імплантації золотих кліпс спостерігається повна епітелізація ранового каналу язика та щоки, яка завершує процес репарації; «якість» епітелізації пов'язана із повноцінністю грануляційної, а потім – сполучної тканини, що формується у процесі регенерації.
4. На 60 добу після імплантації золотих кліпс оформлюється сполучна тканина, а також визначається стійка епітелізація ранового каналу, а також щільне з'єднання епітеліального пласта з підлягаючою тканиною, субепітеліально визначається зріла сполучна тканина, запальні та дисциркуляторні розлади відсутні.

**Перспективи подальших досліджень.** Планується дослідити динаміку ранового процесу після інтраоральної імплантації кліпс, виготовлених з інших матеріалів в експерименті на тваринах.

#### References

1. Garcia-Pola MJ, Garcia-Martin JM, Varela-Centelles P, Bilbao-Alonso A, Cerero-Lapiedra R, Seoane J. Oral and facial piercing: associated complications and clinical repercussion. *Quintessence Int.* 2008 Jan; 39(1): 51–9. PMID: 18551217
2. Levin L. Alveolar bone loss and gingival recession due to lip and tongue piercing. *NY State Dent J.* 2007 Jun-Jul; 73(4): 48–50. PMID: 17891882
3. Vozza I, Fusco F, Corridore D, Ottolenghi L. Awareness of complications and maintenance mode of oral piercing in a group of adolescents and young Italian adults with intraoral piercing. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2015 Jul 1; 20(4): 413–8. PMID: 25858082. PMCID: PMC4523253. DOI: 10.4317/medoral.20487
4. Plessas A, Pepelassi E. Dental and periodontal complications of lip and tongue piercing: prevalence and influencing factors. *Aust Dent J.* 2012 Mar; 57(1): 71–8. PMID: 22369561. DOI: 10.1111/j.1834-7819.2011.01647.x
5. Chen JK, Lampel HP. Gold contact allergy: clues and controversies. *Dermatitis.* 2015 Mar-Apr; 26(2): 69–77. PMID: 25757078. doi: 10.1097/DER.0000000000000101
6. Möller H. Contact allergy to gold as a model for clinical-experimental research. *Contact Dermatitis.* 2010. Apr; 62(4): 193–200. PMID: 20433442. Doi: 10.1111/j.1600-0536.2010.01671.x
7. Poroykiy SV, Makedonova YuA., Adamovich YeI, Marymova YeB. Eksperimental'noye izucheniye dinamiki regeneratsii slizistoy polosti rta na fone razlichnykh metodov farmakoterapii. *Sovremennyye problemy nauki i obrazovaniya.* 2018; 4. Available from: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=27726> [Russian]
8. Durnovo YeA, Yanova NA, Orlinskaya NYu, Klochkov AS. Morfologicheskaya kharakteristika protsessov regeneratsii slizistoy obolochki polosti rta v eksperimente pri ispol'zovanii radiovolnovogo metoda issecheniya tkaney. *Sovremennyye tekhnologii v meditsine.* 2009; 2: 41–5. [Russian]
9. *Mikroskopicheskaya tekhnika: Rukovodstvo.* Pod red DS Sarkisova, YuL Perova. M: Meditsina; 1996. 544 s. [Russian]



10. Bordakov VN. *Rana. Ranevoy protsess. Printsipy lecheniya ran: uchebno-metodicheskoye posobiye*. Minsk: Belorusskiy gosudarstvennyy meditsinskiy universitet; 2014. 31 s. [Russian]
11. Tkachenko PI, Dolenko OB, Lokhmatovala NM, Belokon' SA, Dobroskok VA. Kliniko-morfologicheskaya kharakteristika ranevogo protsessa v rannem posleoperatsionnom periode posle radikal'noy uranostafiloplastiki. *Mir Meditsiny i Biologii*. 2019; 1(67): 102–6. [Russian]
12. Lebedev SN. Kliniko-tsitologicheskaya kharakteristika zazhivleniya postoperatsionnoy rany yazyka na fone mestnogo primeneniya khitozana. *Rossiyskiy stomatologicheskiy zhurnal*. 2017; 21(5): 254–7. [Russian]

УДК 616.318-089.844: 57.084.1

# **ДИНАМИКА РАНЕВОГО ПРОЦЕССА ПОСЛЕ ИМПЛАНТАЦИИ ЗОЛОТЫХ КЛИПС К ЯЗЫКУ И ЩЕКИ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ НА ЖИВОТНЫХ**

**Рябokonь Е. Н., Шатов П. А., Горголь Н. И., Камина Т. В., Стоян Е. Ю.**

**Резюме.** Интраоральный пирсинг – это практика, которая получила признание как признак индивидуальности, маргинальности или украшения, однако она имеет определенные риски. Авторами проводятся исследования морфологических особенностей течения раневого процесса в органах ротовой полости, однако недостаточно изученными и актуальны вопросы морфологии раневого процесса после имплантации золотых клипс в динамике в эксперименте.

**Цель исследования** – установить морфологические особенности течения раневого процесса в тканях щеки и языка в динамике после имплантации экспериментальным животным золотых клипс.

Эксперимент проводился на кроликах линии шиншилла (n=8). Животным были имплантированы золотые клипсы в мягкие ткани языка и щеки. Для изучения динамики изменений канала пирсинга было проведено гистологические исследования на 7, 14, 28 и 60 сутки после имплантации. Изучение и описание микропрепаратов и микроскопическое фотографирование проводили на микроскопе "Olympus" BX-41 (Япония).

На 7 сутки после имплантации золотых клипс раневой канал языка и щеки очищается от гнойно-некротического детрита, отмечается уменьшение воспаления, в составе воспалительного инфильтрата увеличивается количество лимфоцитовидных и плазматических клеток, лаброцитов и гранулоцитов, которые играют ведущую роль в реализации функций неспецифической и специфической защиты.

На 14 сутки после имплантации золотых клипс в раневом канале языка и щеки происходит трансформация грануляционной ткани в соединительную, что отражается в созревании коллагена; среди клеток грануляционной ткани присутствуют фиброциты, фибробласты, лимфоцитовидные, плазматические клетки, лаброциты и единичные гранулоциты. На 14 сутки после имплантации золотых клипс наблюдается полная эпителизация раневого канала языка и щеки, которая завершает процесс репарации; «Качество» эпителизации связано с полноценностью грануляционной, а затем – соединительной ткани, которая формируется в процессе регенерации.

На 60 сутки после имплантации золотых клипс оформляется соединительная ткань, а также определяется стойкая эпителизация раневого канала, а также плотное соединение эпителиального пласта с подлежащей тканью, субэпителиально определяется зрелая соединительная ткань, воспалительные и дисциркуляторные расстройства отсутствуют.

**Ключевые слова:** пирсинг, золотые клипсы, язык, щека, имплантация, раневой процесс, регенерация.

UDC 616.318-089.844: 57.084.1

# **Dynamics of Wound Process after Implantation of Gold Clip to Tongue and Cheek in Animal Experiment**

**Ryabokon E., Shatov P., Gorgol N., Kamina T., Stoyan E.**

**Abstract.** Intraoral piercing is the practice that is recognized as a sign of individuality, marginality or adornment, but it has certain risks. The authors study the morphological characteristics of the wound process in the organs of the oral cavity, but the issues of the morphology of the wound process after the implantation of gold clip in the dynamics in the experiment are not sufficiently studied and relevant.

**The purpose of the study** was to establish the morphological characteristics of the wound process in the tissues of the cheek and tongue in the dynamics after implantation by the experimental animals of the gold clip.

**Material and methods.** The experiment was performed on rabbits of the chinchilla line (n=8). Animals were implanted with gold clips in soft tissue of the tongue and cheeks. Histological studies were performed on the 7<sup>th</sup>, 14<sup>th</sup>, 28<sup>th</sup> and 60<sup>th</sup> days after implantation to study the dynamics of the change in the piercing channel. The study



and description of the micropreparations and microscopic photographing were performed on a microscope "Olympus" BX-41 (Japan).

**Results and discussion.** On the 7<sup>th</sup> day after the implantation of gold clip, the wound canal of the tongue and cheeks cleared of purulent-necrotic detritus. We also observed a decrease in inflammation with inflammatory infiltrates increasing the number of lymphocyte-like and plasma cells, labrocytes and single granulocytes that play a leading role in the implementation of functions of nonspecific and specific protection.

On the 14<sup>th</sup> day after the implantation of gold clips in the wound canal of the tongue and cheeks, the granulation tissue transformed into the connective tissue, which reflected in collagen maturation. There were fibrocytes, fibroblasts, lymphocyte-like, plasma cells, labrocytes and single granulocytes among cells of granulation tissue. On the 14<sup>th</sup> day after the implantation of gold clips, there was a complete epithelization of the wound of the tongue and cheek, which completed the repair process. "Quality" of epithelization is associated with the full value of the granulation, and with the connective tissue that is formed during the regeneration process.

**Conclusions.** On the 60<sup>th</sup> day after implantation, a gold clips formed the connective tissue, and also determined the steady epithelization of the wound canal, as well as a dense union of the epithelial layer with the underlying tissue, subepithelially defined the mature connective tissue, inflammatory and dycirculatory disorders.

**Keywords:** piercing, gold clips, tongue, cheek, implantation, wound process, regeneration.

*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 19.05.2019 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs04.05.078

УДК 616-092:616-06

Савицький І. В.<sup>1</sup>, Орел К. С.<sup>2</sup>, М'ястківська І. В.<sup>1</sup>, Савицький В. І.<sup>1</sup>

## ДИНАМІКА IL-1В ТА АКТИВНОСТІ ІНДУЦИБЕЛЬНОЇ НО-СИНТАЗИ В КРОВІ ЩУРІВ ЗА ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ОСТЕОАРТРОЗУ ТА ЙОГО КОРЕКЦІЇ

<sup>1</sup> Одеський національний медичний університет, Україна

<sup>2</sup> ДП «Український науково-дослідний інститут медицини транспорту  
Міністерства охорони здоров'я України», Одеса, Україна

miastkivska@ukr.net

Частота захворюваності на остеоартроз складає 30–55% серед усіх захворювань кістково-суглобової системи. *Мета* – дослідити взаємозв'язок активності індукцибельної NO-синтази та динаміки інтерлейкіну-1β при остеоартрозі та дослідити ефективність способів його патогенетичної корекції.

Експерименти проводились на білих щурах самця лінії Вістар віком до 3-х місяців, масою 180–220 г. Відповідно до поставлених задач дослідження тварини були розподілені на 7 груп. Тварин виводили з експерименту на 7-у та 21-у добу після моделювання патологічного стану. НПЗП, аміногуадин та L-аргінін вводили з початку дослідження. Проводили забір крові для біохімічного дослідження наступних показників: визначали рівень інтерлейкіну-1β та активність індукцибельної NO-синтази у крові експериментальних тварин. Деструктивно-дистрофічний процес хрящової тканини моделювали шляхом кріпошкодження колінного суглоба. Одноразово виконували внутрішньосуглобну ін'єкцію розчином охолодженого етанолу (Введенський Б. П., Гальченко С. Є., Ковальов Г. О., 2011). Вибір даного способу моделювання обґрунтований тим, що він не потребує хірургічного втручання, дозволяє стандартизувати експериментальне відтворення патологічного процесу, знижує ризик ускладнень та не призводить до пошкодження параартикулярних тканин (Введенський Б. П., Гальченко С. Є., Ковальов Г. О., 2011).

Проведене порівняння результатів групи тварин, яка отримувала стандартну корекцію у поєднанні з розчином донатора оксиду азоту з даними інших груп щурів довело її ефективність. Встановлене підвищення рівню інтерлейкіну-1β на тлі експериментального остеоартрозу. Виявлене збільшення активності індукцибельної NO-синтази в патогенезі експериментального остеоартрозу, що свідчить як про розвиток запального процесу, так і про прогресування ендотеліальної дисфункції в умовах змодельованої патології. Підтверджено

взаємозв'язок між інтерлейкіном-1β та активністю індукцибельної синтази оксиду азоту при експериментальному остеоартрозі. У третій групі, яка отримувала корекцію аміногуадином, виявлений позитивний вплив на динаміку прозапального цитокіну та індукцибельної синтази оксиду азоту, але значення показників ще не наближені до контрольних величин. Більш виражений позитивний ефект коригуючої терапії виявлений у 4-й групі, яка отримувала комплексну корекцію за допомогою нестероїдного протизапального засобу та 7% розчину L-аргініну.

**Ключові слова:** остеоартроз, дисфункція ендотелію, експериментальне дослідження, інгібітор iNOS, донатор оксиду азоту.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Представлена робота є фрагментом комплексних клініко-експериментальних досліджень, які здійснювались у ДП «Український науково-дослідний інститут медицини транспорту МОЗ України» в межах виконання НДР «Удосконалення профілактики та лікування основних екозалежних та професійно обумовлених захворювань на основі вивчення особливостей їх етіології та патогенезу», № державної реєстрації 0116U008822.

**Вступ.** Частота захворюваності на остеоартроз складає 30–55% серед усіх захворювань кістково-суглобової системи [1, 2]. За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, в найближчі 10–15 років остеоартроз (ОА) стане четвертою за частотою причиною інвалідності у жінок, та восьмою – у чоловіків [3]. На даному етапі досліджень остеоартроз розглядається як комплексне захворювання, при якому до процесу залучаються усі структурні компоненти суглоба [4, 5]. Ряд авторів визначає ОА, як гетерогенну групу захворювань різної етіології із тотожними клінічними, морфологічними та функціональними проявами, в основі яких – пошкодження

хряща, субхондральної кістки, синовіальної оболонки, зв'язок, капсули та навколосуглобових м'язів [6, 7]. Останнім часом приділяється увага розвитку ендотеліальної патології у пацієнтів, що хворіють на ОА [8]. Значна роль в даному аспекті відведена хронічному запаленню, як пусковому механізму дисфункції ендотелію. Визначають наступні причини порушення функціонування та структури ендотеліального шару судин при ОА: окислювальний стрес [9, 10], продукція ендотелінів та продуктів пероксидного окислення ліпідів, які є вазоконстрикторами. Відіграють свою роль і прозапальні цитокіни, які порушують продукцію оксиду азоту [10, 11]. Враховуючи вищезазначене, можна вважати актуальним напрям досліджень щодо пошуку нових способів корекції ОА.

**Мета дослідження** – дослідити динаміку активності індукційної NO-синтази та інтерлейкіну-1 $\beta$  за остеоартрозу та визначити ефективність способів його патогенетичної корекції.

**Матеріали та методи дослідження.** Експерименти проводились на білих щурах самця лінії Вістар віком до 3-х місяців масою 180–220 г.

Відповідно до поставлених задач дослідження тварини були розподілені на 7 груп: 1-а група – інтактна (n=20); 2-а група – щури, яким моделювали остеоартроз без подальшої корекції і виводили з експерименту на першому етапі (n=40); 3-я група – щури, яким моделювали остеоартроз без подальшої корекції і виводили з експерименту на другому етапі (n=40); 4-а група – щури, яким експериментальний остеоартроз коригували за допомогою нестероїдного протизапального засобу (диклофенак натрію) та аміногуадину і виводили з експерименту на першому етапі (n=20); 5-а група – щури, яким експериментальний остеоартроз коригували за допомогою нестероїдного протизапального засобу (НПЗП) та аміногуадину і виводили з експерименту на другому етапі (n=20); 6-а група – щури, яким експериментальний остеоартроз коригували за допомогою нестероїдного протизапального засобу та 7% розчину L-аргініну і виводили з експерименту на першому етапі (n=20); 7-а група – щури, яким експериментальний остеоартроз коригували за допомогою нестероїдного протизапального засобу та 7% розчину L-аргініну і виводили з експерименту на другому етапі (n=20). Тварин виводили з експерименту на 7-у та 21-у добу після моделювання патологічного стану. Нестероїдний протизапальний засіб, аміногуадин та L-аргінін вводили з початку дослідження. Проводили забір крові для дослідження наступних показників: визначали рівень інтерлейкіну-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ) (за допомогою твердофазного імуноферментного аналізу з використанням реагентів «ІФА-ІЛ-1  $\beta$ ») та активність інду-

цибельної NO-синтази (iNOS) (спектрофотометричним методом [12]) у крові експериментальних тварин.

Дослідження проводили згідно з «Правилами виконання робіт з використанням експериментальних тварин», затверджених Наказом МОЗ України № 249 від 01.03.2012 та Законом України № 3447-IV «Про захист тварин від жорстокого поводження» (зі змінами від 15.12.2009 р. та від 16.10.2012 р.).

Деструктивно-дистрофічні процеси у хрящовій тканині моделювали шляхом кріпошкодження колінного суглоба. Одноразово виконували внутрішньосуглобову ін'єкцію розчину охолодженого етанолу. Вибір даного способу моделювання обґрунтований тим, що він не потребує хірургічного втручання, дозволяє стандартизувати експериментальне відтворення патологічного процесу, знижує ризик ускладнень та не призводить до пошкодження параартикулярних тканин. Дана модель забезпечує високу повторюваність наслідків місцевих та загальних змін в організмі у відповідь на змодельований патологічний процес (Введенський Б. П., Гальченко С. Є., Ковальов Г. О., 2011).

Перед тим, як використовувати параметричні, базовані на нормальності статистичного розподілу, методи, були використані методи перевірки досліджуваних рядів кількісних даних на нормальність за допомогою критерія Шапіро-Уїлка (Shapiro-Wilk's W test). Впевнившись, що розподілення даних в вибірках не відрізняється від нормального, використовували параметричний критерій Стюдента.

#### **Результати дослідження та їх обговорення.**

**Динаміка інтерлейкіну-1 $\beta$  в крові щурів.** Відомо, що патогенез ОА є багатоступеневим, в ньому приймають участь медіатори, які призводять до імунних порушень з розвитком деструктивних процесів у хрящовій тканині та запаленням [13, 14]. На сьогоднішній день доведений вплив прозапальних цитокінів на порушення метаболізму гіалуронового хряща та перебіг ОА [15, 16]. Підвищена продукція інтерлейкіну-1 $\beta$  є однією з основних ланок розвитку ОА, яка викликає дегенеративні процеси хрящової тканини, запалення синовіальної оболонки та патологічні процеси субхондральної кістки. Інтерлейкін-1 $\beta$  продукується синовіоцитами та хондроцитами під дією механічних факторів та запальних процесів [14]. Цей прозапальний цитокін стимулює катаболізм матриксу, інгібує синтез його молекул. Також він стимулює проліферацію фібробластів та синовіальних клітин, призводить до підсилення синтезу ферментів металопротеїназ (особливо колагенази), пригнічує синтез інгібіторів ферментів та продукцію протеогліканів і колагену, які є основними компонентами матриксу [14]. Враховуючи вищезазначене, нами був обраний інтерлейкін-1 $\beta$

для дослідження розвитку патологічного процесу на тлі змодельованого ОА та аналізу ефективності його корекції.

Отримані в результаті проведеного дослідження дані свідчать про розвиток запалення у тварин, яким моделювали патологічний процес. У групі № 2, в якій тваринам не проводилася корекція змодельованого ОА виявлене збільшення рівня даного показника більш ніж у півтора рази у порівнянні з даними інтактних щурів (табл. 1). В тварин 3-ї групи виявлено, що рівень прозапального цитокіну зменшився лише на 2,6% у порівнянні з даними попередньої групи. Вищезазначене свідчить про те, що через 21 добу компенсаторно-відновні процеси у групі без корекції залучаються, але не значним чином.

Вищезазначені результати мають важливе патогенетичне значення, адже інтерлейкін-1 $\beta$  викликає розвиток запального процесу при остеоартрозі, апоптоз хондроцитів, пошкодження хряща шляхом стимуляції продукції інших цитокінів, матриксних металопротеїназ. Також даний маркер активує остеобласти у субхондральній кістці, що безпосередньо призводить до її патологічних змін та стимулює власну продукцію, чим призводить до безперервного пошкодження хряща. Також відомо, що інтерлейкін-1 $\beta$  відіграє роль у гіперпродукції оксиду азоту [15].

Наступний етап дослідження – порівняння груп, у яких проводилася корекція за допомогою стандартної терапії та аміногуанідину з даними інтактних тварин та щурів, у яких корекція не проводилася. Так при порівнянні даних груп № 1 та № 4 встановлені відмінності на рівні значущості  $p < 0,001$ . Тобто на даному етапі результати четвертої групи ще не наближаються до значень інтактних тварин. Але варто зазначити, що рівень інтерлейкіну-1 $\beta$  є на 52,3% меншим у четвертій групі в порівнянні з другою, що свідчить про ефективність корекції. П'ята група отримувала таку ж комбінацію коригуючих засобів, що і четверта, але більш тривалий час. Тварини були виведені з експерименту на другому етапі дослідження. Рівень прозапального цитокіну в цієї групи дещо більшою мірою

ніж четвертої наближається до значень інтактних тварин (різниця між даними 1-ї і 4-ї груп становила 24, 1%, а 1-ї і 5-ї – уже 20,5%, хоча відмінності при порівнянні результатів 4-ї і 5-ї груп є статистично незначущими). Безумовно позитивним моментом є те, що рівень інтерлейкіну-1 $\beta$  у п'ятій групі є на 52, 4% нижчим ніж у групі № 3, в якій тварини також виводилися з експерименту через 21 добу, але не отримували коригуючих препаратів. Далі ми проводили порівняння результатів групи тварин, яка отримувала стандартну корекцію у поєднанні з розчином L-аргініну, який є донатором оксиду азоту з даними інших груп щурів.

На першому етапі рівень прозапального інтерлейкіну цієї групи наближається до значень інтактних тварин більше, ніж 4-ї групи (різниця при порівнянні даних інтактних тварин та щурів групи № 6 дорівнює 22,1%). Також результат цієї групи на 53,1% кращий у порівнянні з тваринами, яким не коригували змодельовану патологію. Звертає на себе увагу той факт, що включення донатору оксиду азоту до коригуючої терапії є більш ефективним, ніж залучення інгібітору індукційної NO-синтази при аналізі зміни інтерлейкіну-1 $\beta$ : результат шостої групи виявився кращим на 35,6% ( $p < 0,001$ ).

*Динаміка індукційної синтази оксиду азоту в крові щурів при експериментальному остеоартрозі та його корекції.* Звертають на себе увагу відомі з літературних джерел дані про те, що оксид азоту, який є універсальним регулятором клітинного та тканинного метаболізму, розглядається в якості інформативного показника ранніх патологічних змін у гіаліновому хрящі, який є ініціальним субстратом остеоартрозу (Scher J.U. et al., 2007). Вищезазначене пояснюється роллю індукційної синтази оксиду азоту в патогенезі ОА (Fermor B. et al., 2007). Даний фермент безпосередньо пошкоджує структурно-функціональні компоненти суглобу викликаючи гіперпродукцію оксиду азоту, яка в свою чергу пригнічує матриксний синтез та руйнує його [15–18]. Також надмірний синтез NO (який викликаний активацією iNOS) пошкоджує клітини шляхом утворення пероксинітриду і викликає апоптоз

**Таблиця 1** – Динаміка інтерлейкіну-1 $\beta$  в крові щурів під час експериментального остеоартрозу та його корекції

| Група        | Інтактні         | ОА без корекції I етап               | ОА без корекції II етап                                  | ОА з корекцією НПЗП та аміногуанідином I етап            | ОА з корекцією НПЗП та аміногуанідином II етап                              | ОА з корекцією НПЗП та L-аргініном I етап                                   | ОА з корекцією НПЗП та L-аргініном II етап                                                      |
|--------------|------------------|--------------------------------------|----------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------|
| № з/п        | 1                | 2                                    | 3                                                        | 4                                                        | 5                                                                           | 6                                                                           | 7                                                                                               |
| IL-1 $\beta$ | 35,54 $\pm$ 0,86 | 92,46 $\pm$ 1,53<br>$p_{21} < 0,001$ | 90,08 $\pm$ 1,09<br>$p_{31} < 0,001$<br>$p_{32} = 0,077$ | 44,11 $\pm$ 0,85<br>$p_{41} < 0,001$<br>$p_{42} < 0,001$ | 42,84 $\pm$ 1,32<br>$p_{51} < 0,001$<br>$p_{54} = 0,42$<br>$p_{53} < 0,001$ | 43,38 $\pm$ 1,14<br>$p_{61} < 0,001$<br>$p_{62} < 0,001$<br>$p_{64} = 0,61$ | 40,15 $\pm$ 0,98<br>$p_{71} = 0,002$<br>$p_{76} = 0,038$<br>$p_{73} < 0,001$<br>$p_{75} = 0,11$ |



хондроцитів [14, 15, 19]. На тлі динаміки експериментального остеоартрозу більш ніж у чотири рази підвищилась активність індукцйбельної NO-синтази, що свідчить про розвиток запального процесу, та слугує ще одним підтвердженням прогресування дисфункції ендотелію (табл. 2). Зниження активності даного ферменту на другому етапі експерименту у групі без корекції є статистично незначущим. При дослідженні впливу аміноугадину на патологічний процес доведена його ефективність, як інгібітору індукцйбельної NO-синтази – виявлені відмінності у порівнянні з даними групи № 2 на рівні значущості  $p < 0,001$ . Встановлено, що позитивний ефект більш виражено проявляється при тривалому введенні препарату: на другому етапі виявлене зменшення активності iNOS на 35,4% у порівнянні з результатами тварин, які отримували таку ж корекцію та були виведені з експерименту раніше (на першому етапі). У нашому дослідженні найбільш результативним було залучення донатора оксиду азоту до складу комплексної корекції: на першому етапі активність досліджуваного показника зменшилася на 73,4% (у порівнянні з результатами групи щурів, у яких ОА моделювали без подальшої корекції), що підтверджує відомі з літературних джерел дані щодо вираженого впливу L-аргініну на функціональний стан ендотелію та зменшення розвитку окислювального стресу на тлі запальних процесів (табл. 2). Більш тривале введення аргініну наблизило рівень активності iNOS до значень інтактних тварин (відсутні статистично значущі відмінності між даними сьомої та першої груп експериментальних тварин).

Підсумовуючи отримані результати також варто зазначити, що відомий синергізм між індукцйбельною NO-синтазою та інтерлейкіном-1b при патологічних станах [20]. У хондроцитах iNOS індукується цитокінами, зокрема IL-1b та TNF-1a, стимулюючи їх продукцію, що призводить до деструкції суглобного хряща [14, 15, 21, 22].

Отримані нами дані свідчать про підвищення динаміки інтерлейкіну-1b в умовах змодельованої нами патології. Також в умовах даного експеримен-

ту підвищується активність індукцйбельної NO-синтази. Отримані дані поглиблюють уявлення про патогенез ОА та дозволяють розробити патогенетично обґрунтовану корекцію. З літературних джерел відомі дані про те, що використання інгібіторів індукцйбельної синтази оксиду азоту при експериментальному ОА сприяє зменшенню запалення синовії та зниженню деструктивних процесів у хрящі та кісткових структурах [15]. Цим обґрунтований вибір аміноугадину, як коригуючого засобу в нашому дослідженні. Слід зазначити, що аргінін, корекція яким в нашому експерименті дала більш суттєвий ефект, має протизапальні властивості, а також спостерігається наближення активності індукцйбельної NO-синтази до показників цього ферменту у інтактних тварин [20].

### Висновки

1. Встановлено підвищення рівню інтерлейкіну-1b на тлі експериментального остеоартрозу.
2. Виявлено збільшення активності індукцйбельної NO-синтази в патогенезі експериментального остеоартрозу, що свідчить як про розвиток запального процесу, так і про прогресування ендотеліальної дисфункції в умовах змодельованої патології.
3. У третій групі, яка отримувала корекцію аміноугадином, виявлений позитивний вплив на динаміку прозапального цитокіну та індукцйбельної синтази оксиду азоту, але значення показників ще не наближені до контрольних величин.
4. Більш виражений позитивний ефект коригуючої терапії виявлений у 4-й групі, яка отримувала комплексну корекцію за допомогою нестероїдного протизапального засобу та 7% розчину L-аргініну.

**Перспективи подальших досліджень у цьому напрямку.** Результати наших досліджень розкривають нові механізми патогенезу експериментального остеоартрозу, що в свою чергу дає можливість розробити нові методи профілактики, діагностики та корекції вищезазначеної патології суглобів. Виявлені нами порушення є підґрунтям для розробки нових запобіжних заходів для зменшення запального процесу та корекції ендотеліальної дисфункції.

**Таблиця 2** – Динаміка активності індукцйбельної NO-синтази в крові щурів під час експериментального остеоартрозу та його корекції

| Група | Інтактні  | ОА без корекції I етап       | ОА без корекції II етап                        | ОА з корекцією НПЗП та аміноугадином I етап    | ОА з корекцією НПЗП та аміноугадином II етап                    | ОА з корекцією НПЗП та L-аргініном I етап                       | ОА з корекцією НПЗП та L-аргініном II етап                                       |
|-------|-----------|------------------------------|------------------------------------------------|------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------|
| № п/п | 1         | 2                            | 3                                              | 4                                              | 5                                                               | 6                                                               | 7                                                                                |
| iNOS  | 3,66±0,09 | 17,32±0,31<br>$p_{21}<0,001$ | 15,83±0,33<br>$p_{31}<0,001$<br>$p_{32}=0,002$ | 14,00±0,42<br>$p_{41}<0,001$<br>$p_{42}<0,001$ | 9,05±0,47<br>$p_{51}<0,001$<br>$p_{54}<0,001$<br>$p_{53}<0,001$ | 4,61±0,27<br>$p_{61}=0,003$<br>$p_{62}<0,001$<br>$p_{64}<0,001$ | 3,90±0,27<br>$p_{71}=0,42$<br>$p_{76}=0,038$<br>$p_{73}<0,001$<br>$p_{75}<0,001$ |

## References

1. Makarova MV, Valkov MYu, Yakoby AY, Yunytsyna AV, Tytova LV, Grzhybovskyy AM. Ultrazvukovye predyktory progressyrovaniya rentgenologicheskoy nulevoy stadii osteoartritoza v rentgenopozityvnyuyu 1 stadiyu [Ultrasonic predictors of progression of the radiologically zero stage of osteoarthritis to the radiopositive stage 1]. *Vestnyk novykh medytynskikh tekhnologiy*. [digital resource]. 2015; 4. Publykatsyya 2-3. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2015-4/5231.pdf> [Russian] DOI: 10.12737/14922
2. Danchynova AM, Batudaeva TY, Menshykova LV. Epydemyologyya osteoartritoza v Respublyke Buryatyya [Epidemiology of osteoarthritis in the Republic of Buryatia]. *Sybyrskyy medytynskyy zhurnal (Yrkutsk)*. 2012; 6: 112-4. [Russian]
3. Zagorodnyy NV, Karpovych NY, Skvortsov DV, Damazh AA, Abdulkhabrov MA, Bezverkhyy SV. Klynyko-byomekhanicheskoe obosnovaniye vnutrysustavnoy yneksyonnoy terapii patsyentov s gonartrozom [Clinical and biomechanical substantiation of intraarticular injection therapy of patients with gonarthrosis]. *Ambulatornaya khyrurgyya*. 2015; 1-2(57-58): 55-60. [Russian]
4. Tkachuk PV, Strafun SS, Savosko SY, Makarenko OM. Strukturnye narusheniya kolennogo sustava pry modelirovaniy osteoartritoza [Structural disorders of the knee joint in modeling osteoarthritis]. *Travma*. 2019; 20(1): 73-8. [Russian] doi: 10.22141/1608-1706.1.20.2019.158673
5. Alekseeva LY, Zaytseva EM. Perspektivnye napravleniya terapii osteoartritoza [Promising areas of therapy for osteoarthritis]. *Nauchno-prakticheskaya revmatologyya*. 2014; 52(3): 247-50. [Russian]
6. Anykyn SG, Alekseeva LY. Khondroitin sulfat: mekhanizmy deystviya, effektivnost y bezopasnost pry terapii osteoartritoza [Chondroitin sulfate: mechanisms of action, efficacy and safety in the treatment of osteoarthritis]. *Sovpennaya revmatologyya*. 2012; 3: 78-82. [Russian]
7. *Klynycheskiye rekomendatsyy. Revmatologyya*. Pod red akad RAMN EL Nasonova. M: GEOTAR-Medya; 2010. 326 p. [Russian]
8. Tytov VN. Anatomicheskyye y funktsionalnye osnovy endotel'nykh vazodilatsiy, oksyd azota y endotelina [Anatomical and functional basics of endothelium-dependent vasodilation, nitric oxide and endothelin]. *Rossiyskiy kardiologicheskyy zhurnal*. 2008; 1(69): 71-85. [Russian]
9. Lupynskaya EA. Endotelnyy sosudov – osnovnoy reguliruyemyy mestnoy krovotok [Vascular endothelium is the main regulator of local blood flow]. *Vestnyk KRSU*. 2003; 7: 68-73. [Russian]
10. Novykova DS, Popova T.V., Nasonov EL. Profylaktyka serdechno-sosudistykh zabolevaniy pry revmatoydnom artryte [Prevention of cardiovascular disease in rheumatoid arthritis]. *Terapevticheskiy arkhiv*. 2009; 5: 88-96. [Russian]
11. Trunov AN, Slavyanskaya TA, Mykhaylova TV. Znacheniya ymmunobiohimicheskikh pokazateley v syvorotke krovy y synovialnoy zhydkosti pry osteoartritoze [The values of immunobiochemical parameters in blood serum and synovial fluid in osteoarthritis]. *Allergologyya y ymmunologyya*. 2002; 3(3): 434-6. [Russian]
12. Kovalova OM, Demydenko GV, Gorbach TV. *Dyagnostyka endotelialnoy funktsii - otsenka vazooktyvnogo pula oksyda azota* [Diagnosis of endothelial function - assessment of a vasoactive nitric oxide pool]. Ministerstvo okhorony zdorov'ya Ukrainy. Ukrayinskiy tsentr naukovoyi medichnoyi informatsiyi ta patentno-litsenziynoyi roboty. Metodichni rekomendatsiyi. Kyiv: Vydavnytstvo SPD FO Tarasenko V.P.; 2007. 16 p. [Ukrainian]
13. Shuba NM, Voronova TD, Tarasenko TM, Krylova AS. Novi aspekty patogenezu osteoartritoza ta shlyakhy korektsiyi [New aspects of the pathogenesis of osteoarthritis and whorers]. *Ukr revmatolog zhurn*. 2012; 47(1): 51-73. [Ukrainian]
14. Shuba NM, Voronova TD, Pilipenko AV. Izucheniye effektivnosti nimesulida i ego vliyaniye na otdelnye patogeneticheskiye faktory u bolnykh s osteoartritozom v praktike semeynogo vracha [The study of the effectiveness of nimesulide and its effect on individual pathogenetic factors in patients with osteoarthritis in the practice of a family doctor]. *Semeynaya meditsina*. 2015; 2: 41-5. [Russian]
15. Shuba NM, Voronova TD, Krylova AS. Vybor strukturnomodifitsiruyushchikh i protivovospalitelnykh preparatov u patsyentov s osteoartritozom [The choice of structurally modifying and anti-inflammatory drugs in patients with osteoarthritis]. *Ukrayinskiy revmatologicheskyy zhurnal*. 2013; 52(2): 67-73. [Russian]
16. Martel-Pelletier J, Pelletier JP. Inflammatory factors involved in osteoarthritis. In: *Osteoarthritis, Inflammation and Degradation: A Continuum*. IOS Press; 2007: 3-13.
17. Abramson SB, Amin A. Blocking the effects of IL-1 in rheumatoid arthritis protects bone and cartilage. *Rheumatology (Oxford)*. 2002; 41: 972-80. PMID: 12209029. DOI: 10.1093/rheumatology/41.9.972
18. Fermor B, Christensen SE, Youn I, Cernanec JM, Davies CM, Weinberg JB. Oxygen, nitric oxide and articular cartilage. *Eur Cell Mater*. 2007; 13: 56-65; discussion 65. PMID: 17427142. doi: 10.22203/eCM.v013a06
19. Abramson SB, Attur M, Amin AR, Clancy R. Nitric oxide and inflammatory mediators in the perpetuation of osteoarthritis. *Curr Rheumatol Rep*. 2001; 3(6): 535-41. PMID: 11709117. doi: 10.1007/s11926-001-0069-3
20. Savytskiy IV, Levytska GV, Levytskiy IM. Changes of inducible NO synthase and Interleukin-1 $\beta$  on the background of experimental rhegmatogenous retinal detachment. *Journal of Education, Health and Sport*. 2018; 8(1): 378-86.
21. Jovanovic DV, Mineau F, Notoya K, Reboul P, Martel-Pelletier J, Pelletier JP. Nitric oxide induced cell death in human osteoarthritic synoviocytes is mediated by tyrosine kinase activation and hydrogen peroxide and/or superoxide formation. *J Rheumatol*. 2002; 29(10): 2165-75. PMID: 12375328

22. Pelletier JP, Jovanovic DV, Lascau-Coman V, Fernandes JC, Manning PT, Connor JR, et al. Selective inhibition of inducible nitric oxide synthase reduces progression of experimental osteoarthritis in vivo: possible link with the reduction in chondrocyte apoptosis and caspase 3 level. *Arthritis Rheum.* 2000; 43(6): 1290–9. PMID: 10857787. DOI:10.1002/1529-0131(200006)43:6<1290::AID-ANR11>3.0.CO;2-R

УДК 616-092: 616-06

# **ДИНАМИКА ИНТЕРЛЕЙКИНА-1 $\beta$ И АКТИВНОСТИ ИНДУЦИБЕЛЬНОЙ NO-СИНТАЗЫ В КРОВИ КРЫС ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ОСТЕОАРТРОЗЕ И ЕГО КОРРЕКЦИИ**

**Савицкий И. В., Орел К. С., Мясковская И. В., Савицкий В. И.**

**Резюме.** Частота заболеваемости остеоартрозом составляет 30–55% всех заболеваний костно-суставной системы. *Цель* – исследовать взаимосвязь активности индуцибельной NO-синтазы и динамики интерлейкина-1 $\beta$  при остеоартрозе и проанализировать эффективность способов его патогенетической коррекции.

Эксперименты проводились на белых крысах самцах линии Вистар в возрасте до 3-х месяцев, массой 180–220 г. В соответствии с поставленными задачами исследования животные были разделены на 7 групп. Животных выводили из эксперимента на седьмой и двадцать первый день после моделирования патологического состояния. Нестероидные противовоспалительные препараты, аминогуадин и L-аргинин вводили с начала исследования. Проводили забор крови для биохимического исследования следующих показателей: определяли уровень интерлейкина-1 $\beta$  и активность индуцибельной NO-синтазы в крови экспериментальных животных. Деструктивно-дистрофический процесс в хрящевой ткани моделировали путем криоповреждения коленного сустава. Однократно выполняли внутрисуставную инъекцию раствором охлажденного этанола (Введенский Б. П., Гальченко С. Е., Ковалев Г. А., 2011). Выбор данного способа моделирования обоснован тем, что он не требует хирургического вмешательства, позволяет стандартизировать экспериментальное воспроизведение патологического процесса, снижает риск осложнений, но не приводит к повреждению параартикулярных тканей (Введенский Б. П., Гальченко С. Е., Ковалев Г. А., 2011).

Проведено сравнение результатов группы животных, которая получала стандартную коррекцию в сочетании с раствором донатора оксида азота с данными других групп крыс показало ее эффективность.

Установлено повышение уровня интерлейкина-1 $\beta$  на фоне экспериментального остеоартроза. Обнаружено увеличение активности индуцибельной NO-синтазы в патогенезе экспериментального остеоартроза, что свидетельствует как о развитии воспалительного процесса, так и о прогрессировании эндотелиальной дисфункции в условиях смоделированной патологии. Подтверждена взаимосвязь между интерлейкином-1 $\beta$  и активностью индуцибельной синтазы оксида азота при экспериментальном остеоартрозе. В третьей группе, получавшей коррекцию аминогуадином, выявлено положительное влияние на динамику провоспалительных цитокинов и индуцибельной синтазы оксида азота, но значения показателей еще не приближенные к контрольным величинам. Более выраженный положительный эффект корректирующей терапии обнаружен в 4-й группе, получавшей комплексную коррекцию с помощью нестероидного противовоспалительного препарата и 7% раствора L-аргинина.

**Ключевые слова:** остеоартроз, дисфункция эндотелия, экспериментальное исследование, ингибитор iNOS, донатор оксида азота.

UDC 616-092: 616-06

# **Dynamics of Interleukin-1 $\beta$ and Inducible NO-Synthase Activities in Blood of Rats in Experimental Osteoarthritis**

**Savytskyi I. V., Orel K. S., Miaszkivska I. V., Savytskyi V. I.**

**Abstract.** Osteoarthritis incidence rate is 30-55% among all diseases of the bone and articular system.

*The purpose of the study* was to investigate interrelation between inducible NO synthase activity and interleukin-1 $\beta$  dynamics in osteoarthritis and to investigate methods effectiveness for its pathogenic correction.

*Material and methods.* White Wistar line rats were used in the study. Animals were withdrawn from the experiment on the 7<sup>th</sup> and the 21<sup>st</sup> day after the simulation of the pathological condition. Destructive-dystrophic process of cartilage tissue was modeled by knee joint criodamage.

*Results and discussion.* We compared group results of animals that received standard correction in combination with L-arginine solution, which is a nitrogen oxide donor, with data from other rats groups. At the first stage, pro-inflammatory interleukin level in this group was closer to intact animals values than in group 4 (difference in intact animals and rats comparison in group 6 is 22.1%). In addition, this group result was by

53.1% better than animals without correction. It is noteworthy that nitric oxide donor inclusion before corrective therapy was more effective than inducible NO synthase inhibitor induction in interleukin-1 $\beta$  analysis change: group 6 result was better by 35.6% ( $p < 0.001$ ). On the background of experimental osteoarthritis development, the inducible NO synthase activity increased more than four times.

In our study, the most effective was nitric oxide donor inclusion in a complex correction: at the first stage, the activity of the investigated indicator decreased by 73.4% (in comparison with rats group results in which the osteoarthritis was modeled without further correction). More prolonged administration of L-arginine caused the iNOS level activity of intact animals' values (there were no statistically significant differences between group 7 and group 1 data of experimental animals).

**Conclusion.** The obtained results showed an increase in the interleukin-1 $\beta$  level on the background of experimental osteoarthritis. There was also an increase in the inducible NO synthase activity in the experimental osteoarthritis pathogenesis indicating both the inflammatory process development and endothelial dysfunction progression under simulated osteoarthritis. The mutual aggravating connection between interleukin 1 $\beta$  and inducible nitric oxide synthase was confirmed in pathological conditions of simulated osteoarthritis. In the third group, which received correction with aminoguanidine, there was a positive effect on the pro-inflammatory cytokine and inducible nitric oxide synthase dynamics, but the values of the indicators were not yet close to the normative ones. A more pronounced positive therapy effect for correction was found in group 4, which received complex correction adjusted with a non-steroidal anti-inflammatory agent and L-arginine 7% solution.

**Keywords:** osteoarthritis, endothelial dysfunction, experimental investigation, iNO synthase inhibitor, nitrogen oxide donor.

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

Стаття надійшла 14.06.2019 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування



DOI: 10.26693/jmbs04.05.085

УДК 616.314-089.23:57.084.1

Старіков В. В., Куцеев В. І.

## ДИНАМІКА ЛАБОРАТОРНИХ МАРКЕРІВ КРОВІ ЩУРІВ ПІСЛЯ ІМПЛАНТАЦІЇ МАГНІТІВ ІЗ ЗАХИСНИМ ZrN ПОКРИТТЯМ

Харківська медична академія післядипломної освіти, Україна

doctordentistortho@gmail.com

Використання ортодонтних конструкцій з магнітами для лікування патологій прикусу має ряд переваг. Найбільш перспективними магнітними матеріалами для ортодонції є сплави Sm-Co і Nd-Fe-B. Істотним недоліком магнітних матеріалів є їх невисока корозійна стійкість, яку можна запобігти шляхом нанесення на магніти захисних покриттів різного типу, що призводять до пасивації поверхні магнітного матеріалу.

*Мета дослідження* – провести оцінку впливу зразків магнітів із захисним ZrN покриттям та без нього на організм експериментальних щурів після підшкірної імплантації за результатами лабораторного дослідження крові.

Дослідження проводились на 49 щурах-самцях, вік тварин 3–3,5 місяці, маса тіла – 180–250 г, по 7 щурів на 3 терміни дослідження. Перша дослідна група – щури, яким імплантовано Nd-Fe-B магніт із захисним ZrN покриттям; друга – щури, яким імплантовано Nd-Fe-B магніт без захисного покриття; третя – інтактні тварини. В крові щурів на 7, 14 та 45 добу визначали кількість еритроцитів та лейкоцитів, вміст гемоглобіну і лейкограму, а також глікопротеїни, глюкозу, загальний білок, сечовину, активність АлАТ і АсАТ, вміст загального білірубину та феруму.

За результатами досліджень, показники загального клінічного аналізу крові після імплантації магнітів із захисним покриттям та без нього не змінювались порівняно з інтактними тваринами, що свідчить про відсутність токсичного впливу імплантатів на гемоцитопоез. Вміст феруму на 7, 14 та 45 добу експерименту в крові щурів, яким проводили імплантацію магнітів з покриттям, не змінювався, що зумовлено, на нашу думку, відсутністю потрапляння феруму у кровообіг завдяки нанесенню захисного ZrN покриття на поверхню імплантату. У щурів з імплантатами без покриття відбувається помірна реакція паренхіми печінки (зростання активності АлАТ) та збільшення рівня сечовини на тлі зростання концентрації феруму в крові на 7 добу, проте вже на 14 добу ці показники нормалізувались, але зберігалась запальна реакція на імплантат, яка віддзеркалювалась у підвищеному вмісті в крові глікопротеїнів – маркерів запального процесу; на 45 добу біохімічні показники крові не відрізнялись від показників у інтактних тварин. Після введення імплантатів з

покриттям та без нього, можна сказати, що ZrN захисне покриття здатне запобігати вивільненню з них феруму та знижувати токсичну реакцію організму тварин на введення магнітного імплантату.

**Ключові слова:** Nd-Fe-B магніти, захисне ZrN покриття, підшкірна імплантація, щури, токсичність, глікопротеїни, ферум.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Дослідження виконані у рамках науково-дослідної роботи Харківської медичної академії післядипломної освіти «Патогенетичні підходи до методів діагностики та лікування основних стоматологічних захворювань на основі вивчення механізмів захворювань скронево-нижньощелепного суглобу, аномалій розвитку щелеп та зубів, з використанням вітчизняних імплантатів», № державної реєстрації №0113U000975.

**Вступ.** Використання ортодонтних конструкцій з магнітами для лікування патологій прикусу має ряд переваг [1, 2]. У цьому випадку істотно полегшується чищення зубів за рахунок спрощення конструкції апарату, що забезпечує зменшення кількості додаткових елементів, які створюють ретенційні пункти, де можуть накопичуватися харчові залишки. Крім того, в апаратах з магнітами відбувається передача сил без тертя, а також можна з високою точністю розрахувати величину діючої сили [3]. Найбільш перспективними магнітними матеріалами для ортодонції є сплави Sm-Co і Nd-Fe-B, що демонструють високі сили міжмагнітної взаємодії, цілком достатні для ефективного переміщення зубів у разі невеликого розміру (об'єму) самих магнітів [4]. Слід також зазначити, що сучасні магнітні матеріали демонструють високу стабільність фізичних властивостей. Істотним недоліком магнітних матеріалів є їх невисока корозійна стійкість, яка веде до руйнування магніту внаслідок електрохімічної корозії в агресивному середовищі ротової порожнини [5]. Виправити ситуацію, що виникла, можна шляхом нанесення на магніти захисних покриттів різного типу, що призводять до пасивації поверхні магнітного матеріалу. Такими покриттями можуть бути оксидні або нітридні плівки на основі вентильних матеріалів [6], а також полімерні матеріали, що використовують у стоматології

[7]. Однак на даний час у науковій літературі спостерігається дефіцит інформації стосовно способів пасивації поверхні магнітів, що застосовуються в ортодонтичних апаратах, а також стосовно характеристики ефективності захисних покриттів, що робить наші дослідження актуальними.

**Мета дослідження** – провести оцінку впливу зразків магнітів із захисним ZrN покриттям та без нього на організм експериментальних щурів після підшкірної імплантації за результатами лабораторного дослідження крові.

**Матеріал та методи дослідження.** Дослідження проводились у 2019 році на базі експериментально-біологічної клініки ДУ «Інституту патології хребта та суглобів ім. проф. М. І. Ситенка НАМН України» та Харківської медичної академії післядипломної освіти МОЗ України згідно договору про науково-практичне співробітництво. Всі експерименти на тваринах були виконані з дотриманням вимог Європейської конвенції захисту хребетних тварин, яких використовують у експериментальних та інших наукових цілях (Страсбург, 1986) та Закону України № 3447-IV від 21.02.2006 р «Про захист тварин від жорстокого поводження».

Експериментальні дослідження проводились на щурах-самцях, вік тварин на початок досліджень – 3–3,5 місяці, маса тіла – 180–250 г, загальна кількість тварин – 49, по 7 щурів на 3 терміни дослідження у 2-х дослідних групах та 1-й контрольній групі (інтактні тварини). Перша дослідна група – щури, яким імплантовано Nd-Fe-B магніт із захисним ZrN покриттям; друга – щури, яким імплантовано Nd-Fe-B магніт без захисного покриття; третя – інтактні тварини. Строки виведення з експерименту щурів дослідних груп – 7 доба, 14 та 45 доба після імплантації зразків магнітів.

В крові щурів на 7, 14 та 45 добу визначали кількість еритроцитів та лейкоцитів, вміст гемоглобіну і лейкограму [8]. В сироватці крові щурів визначали вміст глікопротеїнів, глюкози, загального білка, сечовини, активність АлАТ і АсАТ, вміст загального білірубину та феруму за методиками, наведеними у літературі [9]. Статистичний аналіз даних проводили за допомогою непараметричного критерію Вілкоксона із розрахунками медіани (Me) і процентилів (25% та 75%) [10].

**Результати дослідження та їх обговорення.** У щурів, яким проводили

імплантацію магнітів із захисним ZrN покриттям або без нього, гематологічні показники не відрізнялись від показників у інтактних тварин на всіх термінах після імплантації – 7, 14 та 45 добу (табл. 1, 2).

**Таблиця 1** – Динаміка гематологічних показників у щурів після підшкірної імплантації магнітів без захисного ZrN покриття (Me, 25% – 75%)

| Показники          | Інтактні щури, n=7   | Термін після імплантації |                      |                      |
|--------------------|----------------------|--------------------------|----------------------|----------------------|
|                    |                      | 7 доба                   | 14 доба              | 45 доба              |
| Еритроцити, Т/л    | 7,00<br>6,85 – 7,20  | 7,30<br>7,15 – 7,54      | 7,30<br>6,90 – 7,55  | 7,20<br>6,95 – 7,35  |
| Гемоглобін, г/л    | 144,0<br>141,5–146,5 | 143,0<br>141,5–147,5     | 145,0<br>140,5–146,0 | 143,0<br>140,5–146,0 |
| Лейкоцити, Г/л     | 7,00<br>6,25 – 7,45  | 7,40<br>6,60 – 8,35      | 5,30<br>4,80 – 6,70  | 7,30<br>6,90 – 7,40  |
| Еозинофіли, проц.  | 2,0<br>1,0 – 2,0     | 1,0<br>1,0 – 4,0         | 2,0<br>1,0 – 2,0     | 2,0<br>2,0 – 3,0     |
| Нейтрофіли, проц.: |                      |                          |                      |                      |
| Юні                | 0                    | 0                        | 0                    | 0                    |
| Паличко-ядерні     | 1,0<br>1,0 – 2,0     | 1,0<br>1,0 – 2,0         | 2,0<br>1,0 – 3,0     | 1,0<br>1,0 – 2,0     |
| Сегментоядерні     | 21,0<br>20,0 – 23,0  | 21,0<br>16,0 – 27,0      | 21,0<br>19,0 – 22,0  | 23,0<br>21,0 – 24,0  |
| Лімфоцити, проц.   | 69,0<br>67,0 – 71,0  | 65,0<br>61,0 – 69,0      | 69,0<br>67,0 – 71,0  | 66,0<br>66,0 – 70,0  |
| Моноцити, проц.    | 7,0<br>6,0 – 8,0     | 9,0<br>5,0 – 12,0        | 6,0<br>5,0 – 9,0     | 7,0<br>6,0 – 8,0     |

**Таблиця 2** – Динаміка гематологічних показників у щурів після підшкірної імплантації магнітів із захисним ZrN покриттям (Me, 25% – 75%)

| Показники          | Інтактні щури, n=7   | Термін після імплантації |                      |                      |
|--------------------|----------------------|--------------------------|----------------------|----------------------|
|                    |                      | 7 доба                   | 14 доба              | 45 доба              |
| Еритроцити, Т/л    | 7,00<br>6,85 – 7,20  | 6,80<br>6,70 – 7,00      | 7,20<br>6,80 – 7,20  | 7,10<br>6,95 – 7,25  |
| Гемоглобін, г/л    | 144,0<br>141,5–146,5 | 140,0<br>139,5–143,5     | 141,0<br>133,0–143,0 | 145,0<br>140,5–146,5 |
| Лейкоцити, Г/л     | 7,00<br>6,25 – 7,45  | 7,80<br>7,15 – 8,40      | 6,80<br>6,45 – 8,10  | 7,30<br>7,05 – 7,45  |
| Еозинофіли, проц.  | 2,0<br>1,0 – 2,0     | 2,0<br>2,0 – 3,0         | 1,0<br>1,0 – 2,0     | 2,0<br>1,0 – 3,0     |
| Нейтрофіли, проц.: |                      |                          |                      |                      |
| Юні                | 0                    | 0                        | 0                    | 0                    |
| Паличко-ядерні     | 1,0<br>1,0 – 2,0     | 3,0<br>2,0 – 4,0         | 2,0<br>1,0 – 3,0     | 2,0<br>1,0 – 2,0     |
| Сегментоядерні     | 21,0<br>20,0 – 23,0  | 25,0<br>20,0 – 28,0      | 19,0<br>17,0 – 25,0  | 21,0<br>19,0 – 24,0  |
| Лімфоцити, проц.   | 69,0<br>67,0 – 71,0  | 67,0<br>61,0 – 68,0      | 74,0<br>67,0 – 75,0  | 68,0<br>66,0 – 68,0  |
| Моноцити, проц.    | 7,0<br>6,0 – 8,0     | 7,0<br>5,0 – 10,0        | 6,0<br>5,0 – 7,0     | 8,0<br>7,0 – 9,0     |

Біохімічні маркери крові щурів після підшкірної імплантації магнітів без захисного покриття частково змінювались як на 7, так і на 14 добу спостереження. Показники загального білка, активності АсАТ і загального білірубину упродовж експерименту не змінювались. Вміст глікопротеїнів в крові щурів на 7 добу після імплантації був підвищений на 27,0%, на 14 добу – на 8,7% порівняно з інтактними тваринами. При цьому вміст глікопротеїнів на 14 добу був нижче на 14,4% порівняно з показником на 7 добу (табл. 3).

Вміст глюкози в крові щурів на 7 добу був підвищений на 31,5%, проте на 14 добу рівень глікемії не був підвищений порівняно з інтактними тваринами. Це, очевидно, зумовлено гіперглікемією внаслідок стресової реакції організму наприкінці раннього післяопераційного періоду. Активність АлАТ та вміст сечовини були збільшені лише на 7 добу на 15,2% та 14,6%, на 14 добу активність ферменту знизилась до рівня у інтактних тварин. Вміст феруму був збільшений на 7 добу на 23,7% порівняно з показником у інтактних тварин, на 14 добу показник вмісту феруму знизився до рівня у інтактних щурів. Зміни у біохімічних маркерах в групі щурів, яким проводили підшкірну імплантацію магнітів без захисного покриття, вказують на запальну реакцію організму на введення імплантатів, яка віддзеркалювалась у підвищенні глікопротеїнів і мала тенденцію до зменшення з 7 та 14 доби, проте показник зберігався підвищеним наприкінці експерименту порівняно з інтактними тваринами. У щурів після імплантації магнітів з покриттям вміст глікопротеїнів в крові збільшився на 18,2% лише на 7 добу після імплантації (табл. 4).

Вміст загального білка, сечовини, загального білірубину та активність амінотрансфераз (АлАТ і АсАТ) упродовж експерименту не відрізнялись від аналогічних показників у інтактних тварин. Вміст глюкози був підвищений на 7 добу після імплантації на 20,3%, що, очевидно, зумовлено стресовою реакцією організму наприкінці раннього післяопераційного періоду по аналогії з щурами, яким проводили імплантацію магнітів без покриття. На 45 добу біохімічні показники в обох

групах щурів не відрізнялись від показників у інтактних тварин, що, очевидно, зумовлено, формуванням сполучнотканинної капсули навколо імплантатів, які перешкоджали розвитку реакції організму місцевого та загального характеру.

**Таблиця 3** – Динаміка біохімічних показників крові щурів після підшкірної імплантації магнітів без захисного покриття (Ме, 25% – 75%)

| Показники                     | Інтактні щури, n=7     | Термін після імплантації |                          |                        |
|-------------------------------|------------------------|--------------------------|--------------------------|------------------------|
|                               |                        | 7 доба                   | 14 доба                  | 45 доба                |
| Глікопротеїни, г/л            | 1,15<br>1,13 – 1,18    | 1,46*<br>1,38 – 1,58     | 1,25*◇<br>1,23 – 1,36    | 1,14◇<br>1,03 – 1,22   |
| Загальний білок, г/л          | 71,20<br>69,80 – 72,30 | 75,60<br>66,05 – 80,85   | 68,70<br>65,65 – 70,40   | 68,30<br>66,95 – 72,2  |
| Глюкоза, ммоль/л              | 5,40<br>5,25 – 5,60    | 7,10*<br>6,50 – 7,95     | 6,00<br>5,25 – 7,30      | 5,10<br>4,75 – 5,85    |
| Сечовина, ммоль/л             | 4,10<br>3,90 – 4,15    | 4,70*<br>4,60 – 5,00     | 4,20<br>3,60 – 4,75      | 4,00<br>3,90 – 4,20    |
| Активність АлАТ, U/L          | 66,0<br>64,0 – 69,5    | 76,0*<br>72,0 – 84,0     | 64,0 ◇<br>59,5 – 68,0    | 67,0<br>63,0 – 72,0    |
| Активність АсАТ, U/L          | 127,0<br>120,5 – 130,5 | 121,0<br>108,0 – 147,5   | 128,0<br>120,5 – 134,5   | 129,0<br>122,0 – 134,5 |
| Загальний білірубін, мкмоль/л | 4,10<br>3,85 – 4,15    | 4,20<br>3,70 – 4,50      | 4,40<br>3,90 – 4,80      | 4,20<br>3,95 – 4,40    |
| Ферум, мкмоль/л               | 35,00<br>32,50 – 36,55 | 43,30*<br>40,35 – 47,00  | 31,40 ◇<br>30,45 – 38,60 | 37,00<br>37,70 – 38,40 |

**Примітки:** \* – вірогідно за Вілкоксоном ( $p < 0,05$ ) порівняно з інтактними щурами; ◇ – вірогідно за Вілкоксоном ( $p < 0,05$ ) порівняно з показниками на 7 добу.

**Таблиця 4** – Динаміка біохімічних показників крові щурів після підшкірної імплантації магнітів із захисним покриттям (Ме, 25% – 75%)

| Показники                     | Інтактні щури, n=7     | Термін після імплантації |                        |                        |
|-------------------------------|------------------------|--------------------------|------------------------|------------------------|
|                               |                        | 7 доба                   | 14 доба                | 45 доба                |
| Глікопротеїни, г/л            | 1,15<br>1,13 – 1,18    | 1,36*<br>1,31 – 1,42     | 1,12◇<br>1,02 – 1,22   | 1,12<br>1,06 – 1,23    |
| Загальний білок, г/л          | 71,20<br>69,80 – 72,30 | 67,20<br>65,35 – 74,35   | 68,30<br>67,05 – 69,95 | 71,0<br>69,3 – 71,9    |
| Глюкоза, ммоль/л              | 5,40<br>5,25 – 5,60    | 6,50*<br>5,85 – 6,75     | 5,70◇<br>5,15 – 6,05   | 5,65<br>5,30 – 5,80    |
| Сечовина, ммоль/л             | 4,10<br>3,90 – 4,15    | 4,00<br>3,75 – 4,50      | 3,60<br>2,90 – 4,10    | 4,30<br>4,10 – 4,35    |
| Активність АлАТ, U/L          | 66,00<br>64,00 – 69,50 | 63,00<br>56,00 – 66,50   | 62,00<br>59,00 – 69,00 | 68,5<br>65,5 – 71,5    |
| Активність АсАТ, U/L          | 127,0<br>120,5 – 130,5 | 126,0<br>118,5 – 127,5   | 122,0<br>115,5 – 127,5 | 129,0<br>124,0 – 132,5 |
| Загальний білірубін, мкмоль/л | 4,10<br>3,85 – 4,15    | 4,20<br>4,00 – 4,50      | 4,30<br>3,95 – 5,00    | 4,30<br>3,90 – 4,40    |
| Ферум, мкмоль/л               | 35,00<br>32,50 – 36,55 | 29,70<br>27,95 – 34,90   | 40,90<br>30,45 – 45,45 | 37,70<br>34,00 – 38,75 |

**Примітки:** \* – вірогідно за Вілкоксоном ( $p < 0,05$ ) порівняно з інтактними щурами; ◇ – вірогідно за Вілкоксоном ( $p < 0,05$ ) порівняно з показниками на 7 добу.

Таким чином, слід відзначити, що вплив слини та присутність бактерій у ротовій порожнині посилює корозію магнітів. Тому є вкрай необхідним використання покриттів для магнітів з метою подальшого використання в стоматології [3]. Адже покриття демонструє в стоматологічній практиці набагато кращі біологічні властивості по відношенню до тканин та відсутності негативних морфологічних змін, таких як некроз та демінералізація кісткової тканини [6]. Очікується, що розробка покриття та його застосування допоможе значно покращити термін служби імплантату та його якості для застосування в сучасній ортодонтії.

#### Висновки

1. Показники загального клінічного аналізу крові після імплантації магнітів із захисним покриттям та без нього не змінювались порівняно з інтактними тваринами, що свідчить про відсутність токсичного впливу імплантатів на гемоцитопоез.
2. Вміст феруму на 7, 14 та 45 добу експерименту в крові щурів, яким проводили імплантацію магнітів з покриттям, не змінювався, що зумовлено, на нашу думку, відсутністю потрапляння феруму у кровообіг завдяки нанесенню захисного ZrN покриття на поверхню імплантату.
3. У щурів з імплантатами без покриття відбувається помірна реакція паренхіми печінки (зростання активності АлАТ) та збільшення рівня сечовини на тлі зростання концентрації феруму в крові на 7 добу, проте вже на 14 добу ці показники нормалізувались, але зберігалась запальна реакція на імплантат, яка віддзеркалювалась у підвищеному вмісті в крові глікопротеїнів – маркерів запального процесу; на 45 добу біохімічні показники крові не відрізнялись від показників у інтактних тварин.
4. Таким чином, за результатами дослідження біохімічних маркерів крові щурів після введення імплантатів з покриттям та без нього, можна сказати, що ZrN захисне покриття здатне запобігати вивільненню з них феруму та знижувати токсичну реакцію організму тварин на введення магнітного імплантату.

**Перспективи подальших досліджень.** Планується провести гістологічне та морфометричне дослідження сполучної тканини, що оточує зразки магнітів Nd-Fe-B із захисним ZrN покриттям та без покриття після підшкірної імплантації щурам.

#### References

1. Bondemark L. A comparative analysis of distal maxillary molar movement produced by a new lingual intra-arch Ni-Ti coil appliance and a magnetic appliance. *Eur J Orthod.* 2000 Dec; 22(6): 683–95. PMID: 11212604. DOI: 10.1093/ejo/22.6.683
2. Klark UDzh. *Ortodonticheskoye lecheniye parnymi blokami*. Per s angl. M: MEDpress-inform; 2007. 384 p. [Russian]
3. Sharma N, Shrivastav S, Kamble RH, Sharma P. The Use of Magnets in Orthodontics. *World Journal of Dentistry.* 2015 January-March; 6(1): 45–8. doi: 10.5005/jp-journals-10015-1311
4. Robinson AL. Powerful new magnet material found. *Science.* 1984; 223(4639): 920–2. PMID: 17781617. DOI:10.1126/science.223.4639.920
5. Kitsugi A, Okuno O, Nakano T, Hamanaka H, Kuroda T. The corrosion behavior of Nd<sub>2</sub>Fe<sub>14</sub>B and SmCo<sub>5</sub> magnets. *Dent Mater J.* 1992 Dec; 11(2): 119–29. PMID: 1304968. doi: 10.4012/dmj.11.119
6. Penkov OV, Pukha VE, Starikova SL, Khadem M, Starikov VV, Maleev MV, et al. Highly wear-resistant and biocompatible carbon nanocomposite coatings for dental implants. *Biomaterials.* 2016 Sep; 102: 130–6. PMID: 27336185. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2016.06.029
7. *Terapevticheskaya stomatologiya: natsional'noye Rukovodstvo*. Pod red LA Dmitriyevoy, YuM. Maksimovskogo. M: GEOTAR-Media; 2009. 912 p. [Russian]
8. Kamyshnikov VS. *Kliniko-biokhimicheskaya laboratornaya diagnostika*. L: Interpresserpviz; 2003. 495 p. [in Russian]
9. Goryachkovskiy AM. *Klinicheskaya biokhimiya v laboratornoy diagnostike*. Odessa: Ekologiya; 2005. 616 p. [Russian]
10. Glants S. *Mediko-biologicheskaya statistika*. Per s angl. M: Praktika; 1998. 459 p. [Russian]

УДК 616.314-089.23:57.084.1

#### ДИНАМИКА ЛАБОРАТОРНЫХ МАРКЕРОВ КРОВИ КРЫС ПОСЛЕ ИМПЛАНТАЦИИ МАГНИТОВ С ЗАЩИТНЫМ ZrN ПОКРЫТИЕМ

**Стариков В. В., Куцевляк В. И.**

**Резюме.** Использование ортодонтических конструкций с магнитами для лечения патологий прикуса имеет ряд преимуществ. Наиболее перспективными магнитными материалами для ортодонтии являются сплавы Sm-Co и Nd-Fe-B. Существенным недостатком магнитных материалов является их невысокая коррозионная стойкость, которую можно предотвратить путем нанесения на магниты защитных покрытий различного типа, приводящих к пассивации поверхности магнитного материала.

**Цель исследования** – провести оценку влияния образцов магнитов с защитным ZrN покрытием и без него на организм экспериментальных крыс после введения имплантатов по результатам лабораторного исследования крови. Исследования проводились на 49 крысах-самцах, возраст животных 3-3,5 месяца, масса тела – 180–250 г, по 7 крыс на 3 срока исследования. Первая опытная группа – крысы, которым имплантирован Nd-Fe-B магнит с защитным ZrN покрытием; вторая – крысы, которым имплантирован



Nd-Fe-B магніт без захисного покриття; третя – інтактні тварини. В крові крыс на 7, 14 і 45 сутки визначали кількість еритроцитів і лейкоцитів, вміст гемоглобіну і лейкограму, а також глікопротеїни, глюкозу, загальний білок, мочевину, активність АЛТ і АсАТ, вміст загального білірубину і заліза. По результатам досліджень, показники загального клінічного аналізу крові після імплантації магнітів з захисним покриттям і без нього не змінювалися порівняно з інтактними тваринами, що свідчить про відсутність токсичного впливу імплантатів на гемоцитопоз. Вміст заліза на 7, 14 і 45 сутки експерименту в крові крыс, яким проводили імплантацію магнітів з покриттям, не змінювався, що обумовлено, по нашому мнению, відсутністю потрапляння заліза в кровоток завдяки нанесенню захисного ZrN покриття на поверхню імплантату. У крыс з імплантатами без покриття відбувається поміркована реакція паренхіми печінки (підвищення активності АЛТ) і збільшення рівня мочевини на фоні росту концентрації заліза в крові на 7 сутки, однак уже на 14 сутки ці показники нормалізувалися, але зберігалася запальна реакція на імплантат, яка відображалася в підвищеному вмісті в крові глікопротеїнів – маркерів запального процесу; на 45 сутки біохімічні показники крові не відрізнялися від показників у інтактних тварин. Після введення імплантатів з покриттям і без нього можна сказати, що ZrN захисне покриття здатне уникати звільнення з них заліза і знижувало токсичну реакцію організму тварин на введення магнітного імплантату.

**Ключевые слова:** Nd-Fe-B магніти, захисне ZrN покриття, підшкірна імплантація, крыси, токсичність, глікопротеїни, залізо.

UDC 616.314-089.23:57.084.1

### **Dynamics of Laboratory Blood Markers of Rats after Implantation of Magnets with Protective ZrN Coating**

**Starikov V. V., Kutseviak V. I.**

**Abstract.** The use of orthodontic structures with magnets for the treatment of malocclusions has several advantages. The most promising magnetic materials for orthodontics are Sm-Co and Nd-Fe-B alloys. An essential disadvantage of magnetic materials is their low corrosion resistance, which can be prevented by applying protective coatings of various types to magnets that lead to passivation of the surface of the magnetic material.

*The purpose of the study* was to evaluate the effects of samples of magnets with protective ZrN coatings and without them on the body of experimental rats after subcutaneous implantation based on laboratory blood test results.

*Material and methods.* The research was conducted on 49 male rats, age of animals was 3-3.5 months, and body weight was 180-250 g. There were 7 rats for 3 terms of study in 2 experimental groups and 1 control group (intact animals). The 1<sup>st</sup> experimental group rats were implanted with Nd-Fe-B magnet with a protective ZrN coating. The 2<sup>nd</sup> group rats were implanted with an Nd-Fe-B magnet without a protective coating; the 3<sup>rd</sup> group rats were intact animals. The amount of red blood cells and leukocytes, hemoglobin and leukocyte contents, as well as glycoproteins, glucose, total protein, urea, ALT and AST activity, total bilirubin and iron were determined in blood of rats on the 7<sup>th</sup>, 14<sup>th</sup> and 45<sup>th</sup> days.

*Results and discussion.* According to the research results, the parameters of the general clinical analysis of blood after implantation with and without protective coatings of magnets did not change, compared with intact animals, indicating no toxic effects of implants on haemocytopoiesis. The content of the iron on the 7<sup>th</sup>, 14<sup>th</sup> and 45<sup>th</sup> days of the experiment in blood of rats implanted with coated magnets did not change. In our opinion, it happened due to the absence of penetration of the iron into the blood, and due to the application of protective ZrN coating to the surface of the implant. In rats with implants without coating, there was a moderate liver parenchyma (increased activity of ALT) and an increase in urea level on the backdrop of the increase in the concentration of iron in the blood on the 7<sup>th</sup> day. But on the 14<sup>th</sup> day these indices were normalized, but there was an inflammatory reaction to the implant, which was proved by the elevated blood level of glycoproteins – markers of the inflammation; on the 45<sup>th</sup> day biochemical blood indices did not differ from those in intact animals.

*Conclusions.* After analyzing the results of insertion of implants with and without the coating, we can say that ZrN protective coating is able to prevent the release of them from the iron and reduce the toxic reaction of animals to the insertion of a magnetic implant.

**Keywords:** Nd-Fe-B magnets, protective ZrN coating, subcutaneous implantation, rats, toxicity, glycoproteins, iron.

*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 04.06.2019 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs04.05.090

УДК 611.637.013.018-053.15

Хмара Т. В.<sup>1</sup>, Заморський І. І.<sup>1</sup>, Візнюк В. В.<sup>1</sup>,  
Кавун М. П.<sup>1</sup>, Пришляк А. М.<sup>2</sup>, Ванзяк О. А.<sup>1</sup>

## ОСОБЛИВОСТІ МОРФОГЕНЕЗУ ПЕРЕДМІХУРОВОЇ ЗАЛОЗИ У ПЛОДІВ ЛЮДИНИ 8–10 МІСЯЦІВ

<sup>1</sup>Вищий державний навчальний заклад України  
«Буковинський державний медичний університет», Чернівці, Україна

<sup>2</sup>Тернопільський національний медичний університет  
імені І. Я. Горбачевського МОЗ України

khmara.tv.6@gmail.com

На основі проведеного морфологічного дослідження з'ясовані питання морфогенезу залозистих утворень і фіброзно-м'язової строми передміхурової залози у плодів людини 8–10 місяців. На 8-му та 10-му місяцях внутрішньоутробного розвитку активується розвиток залозистих утворень передміхурової залози, що проявляється в збільшенні їх кількості. При цьому, більшість залозистих утворень передміхурової залози відкривається у передміхурову частину чоловічого сечівника безпосередньо нижче передміхурового мішечка і дистальних частин сім'явипорскувальних проток. Встановлені кількісні зміни залозистих утворень передміхурової залози, що відкриваються на задній, передній і бічних стінках передміхурової частини чоловічого сечівника. Найчисельнішими є залозисті утворення, що розгалужуються в товщі бічних відділів задньої стінки передміхурової частини сечівника, їх кількість коливається від 37 до 49. Залозисті утворення передньої стінки передміхурової частини сечівника, як правило, незначних розмірів, мають висхідний напрямок, їх кількість становить 10–16. Залозисті утворення бічних стінок передміхурової частини сечівника представлені залозистими ходами, які виникають з епітелію бічних борозен сечівника, їх кількість з віком плода суттєво не змінюється, а також не спостерігається ознак їх редукції. Упродовж 8–10 місяців внутрішньоутробного розвитку відзначається лише збільшення розмірів залозистих утворень бічних стінок передміхурової частини сечівника і формування відгалужень, які майже по всій довжині залишаються клітинними тяжами без просвітів. Наприкінці плодового періоду розвитку відбувається інтенсивний розвиток фіброзно-м'язової строми передміхурової залози, що проявляється в збільшенні кількості колових і поздовжніх гладеньком'язових волокон.

**Ключові слова:** передміхурова залоза, передміхурова частина чоловічого сечівника, морфогенез, плід, людина.

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

**Вступ.** Останнім часом відзначається збільшення числа чоловіків, які страждають на захворювання передміхурової залози (ПМЗ). Важливим є те, що на розвиток і перебіг захворювання впливають особливості анатомічної будови ПМЗ [3]. З'ясування причин та механізмів виникнення структурно-функціональних порушень у ПМЗ наразі є одним з актуальних завдань як сучасної урології і андрології, так і морфології [6, 13]. Процеси морфогенезу ПМЗ опосередковуються стромально-епітеліальними взаємодіями, визначаючи формування і функціонування органу на різних етапах онтогенезу [8]. ПМЗ є унікальним об'єктом для вивчення міжтканинних взаємодій, оскільки і паренхіма і строма залози мають гетерогенне походження з різних ембріональних зачатків [5, 11, 12].

У джерелах літератури є фундаментальні праці стосовно особливостей будови кровоносного русла і паренхіми ПМЗ у чоловіків різного віку в нормі та за умов патології [1, 2]. Проте залишаються фрагментарними дані щодо особливостей морфогенезу залозистих утворень і фіброзно-м'язової строми ПМЗ у плодів людини [4, 7, 9, 10], що й зумовлює актуальність проблеми та потребу її вирішення.

**Метою дослідження** було з'ясування особливостей розвитку залозистих утворень і фіброзно-м'язової строми ПМЗ у плодів людини 8–10 місяців.

**Матеріал та методи дослідження.** Дослідження проведено на 24 серіях гістологічних і топографоанатомічних зрізів ПМЗ плодів людини чоловічої

статі 271,0–375,0 мм тім'яно-куприкової довжини (ТКД) за допомогою методів мікроскопії та морфометрії.

Дослідження виконано з дотриманням основних біоетичних положень Конвенції Ради Європи з прав людини та біомедицини (від 04.04.1997 р.), Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення наукових медичних досліджень за участю людини (1964–2013 рр.), наказу МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р. Комісією з питань біомедицини етики ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет» порушень морально-правових норм при проведенні наукового дослідження не виявлено.

**Результати дослідження.** На 8-му місяці внутрішньоутробного розвитку відбувається подальший розвиток залозистих елементів у ділянці середніх відділів основи та інтенсивний ріст бічних часток у напрямку основи ПМЗ. При цьому спостерігається дещо сповільнений ріст залозистих елементів верхівки ПМЗ. На місці розташування середньої частки ПМЗ є залозисті ходи, що розвиваються з епітелію середніх відділів задньої стінки передміхурової частини сечівника, над гирлами сім'явипорскувальних проток. У плодів на цій стадії онтогенезу продовжується процес утворення порожнин у залозистих утвореннях ПМЗ та їх вивідних протоках. Останні оточені гладеньком'язовими та сполучнотканинними волокнами (**рис. 1**). Просвіт вивідних проток залозистих утворень ПМЗ вистелений багаторядним призматичним епітелієм. М'язові пучки ПМЗ розміщуються дугоподібно навколо передміхурової частини сечівника і досягають рівня бічних борозен.

У плодів 275,0–290,0 мм ТКД загальна кількість залозистих утворень ПМЗ становить 66–83, при цьому більше половини з них (37–49) розміщені в товщі задньої стінки передміхурової частини сечів-

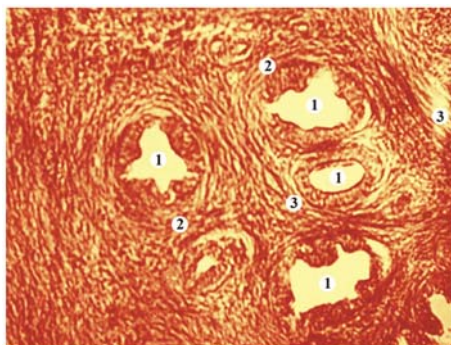


**Рис. 1.** Горизонтальний зріз передміхурової залози плода 290,0 мм ТКД. Забарвлення гематоксиліном і еозином. Мікрофото. Об. 8, ок. 10.

1 – вивідні протоки залозистих утворень передміхурової залози; 2 – пучки гладеньком'язових волокон; 3 – сполучнотканинні волокна

ника. Кількість залозистих утворень, які відкриваються в глибині правої бічної борозни дорівнює 3–7, а в глибині лівої бічної борозни – 3–5. Кількість залозистих утворень, що відкриваються на бічних стінках передміхурової частини сечівника, коливається від 7 до 19. Залозисті утворення передньої стінки сечівника, як правило, мають висхідний напрямок. Їх кількість становить 10–16. У 8-місячних плодів спостерігається інтенсивний розвиток м'язово-еластичної строми ПМЗ, яка представлена гладеньком'язовими пучками з різним напрямком волокон та сполучнотканинними волокнами (**рис. 2**).

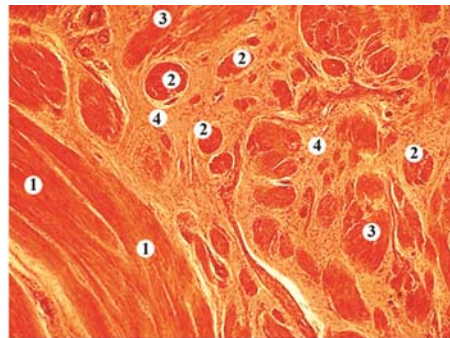


**Рис. 2.** Горизонтальний зріз передміхурової залози плода 275,0 мм ТКД. Забарвлення гематоксиліном і еозином. Мікрофото. Об. 3,5, ок. 10.

1 – колові гладеньком'язові волокна; 2 – поздовжні гладеньком'язові волокна; 3 – косі гладеньком'язові волокна; 4 – сполучнотканинні прошарки

При мікроскопічному дослідженні серій гістологічних зрізів ПМЗ у плодів 9 місяців (311,0–345,0 мм) ТКД відбувається подальший розвиток її залозистих і м'язових утворень. Сполучнотканинні волокна і гладеньком'язові пучки відмежовують залозисті утворення ПМЗ, які розташовані окремими групами та їх розгалуження (**рис. 3**). Загальна кількість за-

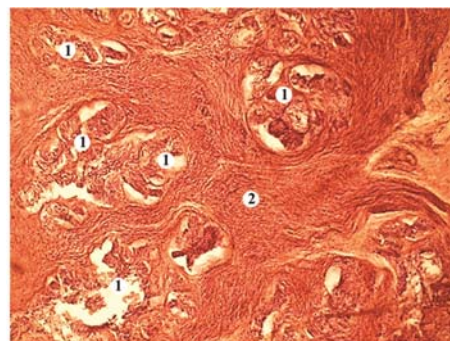


**Рис. 3.** Горизонтальний зріз передміхурової залози плода 320,0 мм ТКД. Забарвлення гематоксиліном і еозином. Мікрофото. Об. 3,5, ок. 10.

1 – залозисті утворення передміхурової залози; 2 – фіброзно-м'язова строма передміхурової залози



лозистих утворень ПМЗ становить 63-76. Більшість з них відкривається у передміхурову частину сечівника безпосередньо нижче передміхурового мішечка і дистальних частин сім'явипорскувальних проток. Слід зазначити, що залозисті ходи, які відкриваються на сім'яному горбку вище гирл сім'явипорскувальних проток, мають значно менші розміри і кількість розгалужень у порівнянні з тими, що розміщені нижче гирл сім'явипорскувальних проток. Зауважимо, що процес утворення порожнин розповсюджується на нові ділянки залозистих утворень ПМЗ та їх кінцеві розгалуження. Утворення, що розміщені в товщі бічних стінок, представлені залозистими ходами, які виникають, як правило, із епітелію бічних борозен сечівника. Їх кількість у ділянці правої бічної борозни дорівнює 3-7, а в ділянці лівої бічної борозни – 3-8. Кількість таких утворень, які відкриваються на задній стінці передміхурової частини сечівника – найбільша і знаходиться в межах 35-46, а в товщі бічних стінок сечівника кількість залозистих елементів коливається від 6 до 19. Кількість таких утворень передньої стінки сечівника дорівнює 10-14, в середньому – 12.

Наприкінці плодового періоду розвитку (плоди 350,0–370,0 мм ТКД) кількість залозистих утворень ПМЗ знаходиться в межах 70–85. Залозисті утворення, що відкриваються на задній і бічних стінках передміхурової частини сечівника, як і на попередніх стадіях внутрішньоутробного розвитку, становлять основну масу і найбільшу чисельність залоз ПМЗ. Їх кількість у товщі задньої стінки сечівника дорівнює 37–43, а в товщі бічних стінок кількість залозистих утворень коливається від 14 до 35. На передній стінці передміхурової частини сечівника відкривається 10–15 залозистих утворень. Залозисті утворення, які розміщені в ділянці верхівки ПМЗ мають переважно горизонтальний або дещо висхідний напрямок та проникають у зовнішній м'язовий шар стінки, розміщуючись між окремими пучками останнього. В окремих плодів залозисті утворення передньої групи ПМЗ займають майже всю товщину нижньої частини стінки. Задня група залоз нерівномірно розподілена і неоднаково розвинута. Краще розвинуті залозисті утворення, які відкриваються в передміхурову частину сечівника нижче сім'явипорскувальних проток, ніж ті, що відкриваються вище останніх. Слід зауважити, що дещо ізольовані від інших залозисті утворення середньої частки ПМЗ, що розташовані в ділянці основи ПМЗ між передміхуровим мішечком і сім'явипорскувальними протоками ззаду, передміхуровою частиною сечівника спереду та сечовим міхуром зверху. Ця група залозистих утворень ПМЗ представлена залозистими ходами, які відкриваються в сечівник над гирлами сім'явипорскувальних проток.

У плодів цієї вікової групи спостерігається інтенсивний розвиток фіброзно-м'язової стромы ПМЗ, яка представлена гладенько-м'язовими пучками з різним напрямком волокон та сполучнотканинними волокнами. Сполучнотканинні волокна та гладенько-м'язові пучки розмежовують між собою залозисті утворення ПМЗ та їх вивідні протоки. У верхній і середній частинах передньої стінки передміхурової частини сечівника гладенько-м'язові волокна чітко відмежовані від внутрішнього сполучнотканинного шару, а в нижній частині стінки гладенько-м'язові пучки проникають у товщу останнього та розміщуються між залозистими утвореннями передньої групи. Гладенько-м'язові пучки дугоподібно розміщені навколо передміхурової частини сечівника, досягають рівня бічних борозен. Зверху в ділянці основи ПМЗ проникають окремі м'язові пучки сечового міхура. По периферії сполучнотканинні та гладенько-м'язові волокна проникають у капсулу ПМЗ. Таким чином, наприкінці плодового періоду розвитку гладенько-м'язові пучки займають більше двох третин товщини передньої і бічних стінок. У товщі останніх суцільний м'язовий шар переривається та у вигляді окремих пучків розповсюджується у стромі задньої частини ПМЗ. М'язові елементи задньої стінки передміхурової частини сечівника представлені тонкими пучками, що розміщені у фіброзно-м'язовій стромі ПМЗ та оточують її залозисті утворення.

**Обговорення результатів дослідження.** Залозисті елементи ПМЗ у плодів людини переважно згруповані у дві більш або менш ізольовані групи: передню та задню. Найчисельнішими є залозисті утворення, що розгалужуються в товщі задньої стінки передміхурової частини сечівника. У досліджених плодів людини 8–10 місяців їх кількість найбільша і знаходилася в межах 37–49, в середньому дорівнювала 40. Кількість залозистих утворень, що відкриваються на передній стінці передміхурової частини сечівника, знаходилася в межах 10–16, в середньому – 12. Залозисті утворення, що розташовані в товщі бічних стінок передміхурової частини сечівника, кількість залозистих утворень бічних стінок передміхурової частини сечівника з віком плода суттєво не змінюється, а також не спостерігається ознак їх редукції. Кількість залозистих утворень, які відкриваються в ділянці правої і лівої бічних борозен знаходиться в межах 6–17. У плодів людини 8–10 місяців змінюється не тільки кількість залозистих утворень ПМЗ, але і їх будова. Так, утворення передньої групи ПМЗ відрізняються незначними розмірами. Їх довжина, в середньому становила  $380 \pm 60$  мкм, лише деякі з них досягали  $1,3 \pm 0,3$  мм. Слід зауважити, що в поодиноких випадках (плоди 285,0, 315,0, 350,0 і 365,0 мм ТКД)



залозисті утворення, що відкриваються на передній стінці сечівника, були краще розвинуті у плодів останніх місяців розвитку, ніж у період інтенсивного їх розвитку (5-ий місяць), що узгоджується з даними [7, 10]. Їх залозисті ходи розміщувалися майже по всій товщині нижньої частини передньої стінки передміхурової частини сечівника. Залозисті утворення передньої групи, які розміщені в ділянці верхівки ПМЗ, мають переважно горизонтальний або дещо висхідний напрямок та оточені пучками гладеньком'язових волокон.

Одержані дані щодо будови та кількісних змін залозистих утворень ПМЗ узгоджуються з дослідженнями деяких морфологів [4, 7, 10].

Наприкінці плодового періоду розвитку відбувається інтенсивний розвиток фіброзно-м'язової строми ПМЗ, що проявляється в збільшенні кількості колових і поздовжніх гладеньком'язових волокон, деякі з них стають більш товстими, а окремі волокна – довшими в порівнянні з попередніми стадіями ембріогенезу. Також спостерігається більш щільне розташування сполучнотканинних волокон навколо залозистих утворень ПМЗ.

**Висновки.** У плодів людини 8–10 місяців залозисті утворення, що відкриваються на задній і бічних стінках передміхурової частини сечівника, становлять основну масу і найбільшу чисельність за-

лоз ПМЗ. При цьому не спостерігається збільшення їх кількості з ростом плода.

Залозисті утворення, що відкриваються на передній стінці передміхурової частини сечівника, відрізняються незначними розмірами.

Залозисті утворення, які розміщені в ділянці верхівки ПМЗ мають переважно горизонтальний або дещо висхідний напрямок та проникають у зовнішній м'язовий шар стінки, розміщуючись між окремими пучками останнього. Задня група залоз ПМЗ нерівномірно розподілена і неоднаково розвинута. Краще розвинуті залозисті утворення, які відкриваються в передміхурову частину сечівника нижче сім'явивипоркувальних проток.

На 8-му та 10-му місяцях внутрішньоутробного розвитку активується розвиток залозистих утворень ПМЗ, що проявляється в збільшенні їх кількості.

Наприкінці плодового періоду розвитку відбувається інтенсивний розвиток фіброзно-м'язової строми ПМЗ. Сполучнотканинні волокна та гладеньком'язові пучки розмежовують між собою залозисті утворення ПМЗ та їх вивідні протоки.

**Перспективи подальших досліджень.** Проведене дослідження щодо особливостей мікроскопічної будови ПМЗ у плодів 8–10 місяців засвідчує потребу подальшого з'ясування її структурної організації у новонароджених людини.

## References

- Gerashenko SB, Griculyak BV, Griculyak VB, Popadinec OG, Hallo OYe. Osoblivosti strukturnih zmin u peredmi-hurovij zalozii v umovah yiyi subtotalnoyi cirkulyatornoyi gipoksiyi i stimulyaciyi krovotoku. *Svit medicini ta biologiyi*. 2011; 4: 26-8. [Ukrainian]
- Khmara TV, Griculyak VB, Hallo OYe, Gotyur OI, Polivkan MI, Dolinko NP. *Zmini v organah kalitki ta peredmi-hurovij zalozii, zumovleni vikom i rozladami krovoobigu: monografiya*. Za redakciyeyu prof BV Griculyaka. DVNZ «PNU im V Stefanika», DVNZ «IFNMU», DVNZ Ukrayini «BDMU». Ivano-Frankivsk: Prikarpat natc un-t im Vasilya Stefanika; 2019. 157 s. [Ukrainian]
- Lysakov SN, Spirina GA. Harakteristika prostaty plodov cheloveka 20-21 nedeli vnutritrobnogo razvitiya. *Sovremen-nye naukoemkie tehnologii*. 2010; 12: 41-2; Available from: <https://www.top-technologies.ru/ru/article/view?id=26176> [Russian]
- Pishak VP, Khmara TV, Kozub MM. *Embriogeneza cholovichih statevih organiv u normi ta patologiyi*. Chernivci: Me-duniversitet; 2006. 368 s. [Ukrainian]
- Petten BM. Embriologiya cheloveka: Per s angl. M: Medgiz; 1959. 768 s. [Russian]
- Solovev GS, Yanin VL, Novikov VD. Rol principa provizornosti v realizacii filembriogenezo. *Morfologiya*. 2005; 128 (4): 14-8. [Russian]
- Strizhakovska LO, Khmara TV. Kilisni zmini zalozistih utvoren peredmi-hurovoyi chastini cholovichogo sechivnika vprodovzh plodovogo periodu ontogenezu lyudini. *Mater 96-yi pidsum nauk konf prof-vikl personalu Buk derzh med un-tu. Chernivci*, 16, 18, 23 lyutogo 2015. Chernivci: Meduniversitet; 2015: 31-2. [Ukrainian]
- Hvatov BP, Shapovalov YuN. *Rannij embriogeneza cheloveka i mlekopitayushih*. Simferopol; 1969. 183 s. [Russian]
- Khmara TV, Strizhakovska LO, Andriychuk-Rauh AV. Kilisna harakteristika zalozistih utvoren perednoyi grupi pered-mihurovoyi zalozii v plodiv lyudini. *Mater nauk-prakt konf «Prirodnicchi chitannya», prysv 70-richchyu BDMU 16-19.05.2014*. 2014: 45-6. [Ukrainian]
- Khmara TV, Bojchuk OM, Shevchuk KZ, Khmara AB, Bambulyak AV. Prenatalnyj morfogeneza predstatelnoj zhelezy. Individualna anatomichna minlivist organiv ta struktur organizmu v ontogenezi. *Mater nauk-prakt konf z mizhnarod uchastyu, prysv 60-richchyu vid dnya narodzh prof YuT Ahtemijchuka. Chernivci*, 13-15 veresnya 2018. Chernivci: Meduniversitet; 2018: 48-50. [Russian]
- Nemeth JA, Lee C. Prostatic ductal system in rats: regional variation in stromal organization. *Prostate*. 1996; 28(2): 124-8. PMID: 8604393. DOI: 10.1002/(SICI)1097-0045(199602)28:2<124::AID-PROS8>3.0.CO;2-G

12. Tuxhorn JA, Ayala GE, Smith MJ, Smith VC, Dang TD, Rowley DR. Reactive Stroma in Human Prostate Cancer: Induction of Myofibroblast Phenotype and Extracellular Matrix Remodeling. *Clin Cancer Res.* 2002; 8(9): 2912-23. PMID: 12231536
13. Vilamajor PSL, Taboga SOR, Carvalho HF. Postnatal Growth of the Ventral Prostate in Wistar Rats: A Stereological and Morphometrical Study. *Anat Rec Part A.* 2006; 288A: 885-92. doi: 10.1002/ar.a.20363

УДК 611.637.013.018-053.15

# **ОСОБЕННОСТИ МОРФОГЕНЕЗА ПРОСТАТЫ У ПЛОДОВ ЧЕЛОВЕКА 8–10 МЕСЯЦЕВ**

**Хмара Т. В., Заморский И. И., Визнюк В. В., Кавун М. П., Пришляк А. М., Ванзяк О. А.**

**Резюме.** На основе проведенного морфологического исследования выяснены вопросы морфогенеза железистых образований и фиброзно-мышечной стромы простаты у плодов человека 8–10 месяцев. На 8-м и 10-м месяцах внутриутробного развития активируется развитие железистых образований простаты, проявляющееся в увеличении их количества. При этом большинство железистых образований простаты открывается в простатическую часть мужского мочеиспускательного канала непосредственно ниже простатической маточки и дистальных частей семявыбрасывающих протоков. Установлены количественные изменения железистых образований простаты, открывающиеся на задней, передней и боковых стенках простатической части мужского мочеиспускательного канала. Самыми многочисленными являются железистые образования, которые разветвляются в толще боковых отделов задней стенки простатической части мочеиспускательного канала, их количество колеблется от 37 до 49. Железистые образования передней стенки простатической части мочеиспускательного канала, как правило, незначительных размеров, имеют восходящее направление, их количество составляет 10–16. Железистые образования боковых стенок простатической части мочеиспускательного канала представлены железистыми ходами, которые возникают из эпителия боковых борозд мочеиспускательного канала, их количество с возрастом плода существенно не меняется, а также не наблюдается признаков их редукции. В течение 8-10 месяцев внутриутробного развития отмечается только увеличение размеров железистых образований боковых стенок простатической части мочеиспускательного канала и формирование ответвлений, которые почти по всей длине остаются клеточными тяжами без просветов. В конце плодного периода развития происходит интенсивное развитие фиброзно-мышечной стромы простаты, что проявляется в увеличении количества циркулярных и продольных гладкомышечных волокон.

**Ключевые слова:** простата, простатическая часть мужского мочеиспускательного канала, морфогенез, плод, человек.

UDC 611.637.013.018-053.15

# **Features of Prostate Gland Morphogenesis in 8–10-Month-Old Human Fetuses**

**Khmara T. V., Zamorskii I. I., Vizniuk V. V., Kavun M. P., Pryshliak A. M., Vanzyak O. A.**

**Abstract.** The prostate gland is a unique object for studying inter-tissue interactions, since both parenchyma and prostate stroma have heterogeneous origin from different embryonic rudiments. However, the data on the peculiarities of the morphogenesis of the glandular formations and the fibro-muscular stroma of the prostate gland in the human fetus remain fragmentary, which determines the topicality of the problem and the necessity for its solution.

*The purpose of the study* was to elucidate the features of the development of the prostate glandular formations and fibro-muscle stroma in 8–10-month-old human fetuses.

*Material and methods.* The study involved 24 series of histological and topographic anatomical sections of the prostate gland of human male with 271.0-375.0 mm of crown-rump length using microscopy and morphometry methods.

*Results and discussion.* The obtained results showed that the most glandular formations of the prostate gland (prostate) opened in the prostate (prostatic) part of the male urethra, directly below the prostate gland (prostatic utricle) and distal parts of the ejaculation ducts (digestive ducts). The quantitative changes in the glandular formations of the prostate gland, which open on the posterior, anterior and lateral walls of the male prostatic urethra, were also established. The most numerous were glandular formations that branch out in the thickness of the lateral portions of the posterior wall of the prostatic urethra, varying from 37 to 49. The glandular formations on the anterior wall of the prostatic urethra, as a rule were not big, ascending, and there were 10–16 of them. The glandular formations on the lateral walls of the male prostatic urethra were represented by glandular ducts that arose from the epithelium of the urethral lateral furrows; their number did not significantly change with the age of the fetus, nor showed any signs of their reduction. During 8–10 months of fetal development,

only an increase in the size of the glandular formations of the lateral walls of the prostatic urethra and the formation of branches, remained chordae without lumens almost throughout their length. At the end of the fetal development period, there occurred an intensive development of the fibro-muscle stroma of the prostate gland, which was manifested in the increase in the number of circular and longitudinal smooth muscle fibers.

**Conclusions.** Glandular formations in 8–10-month-old human fetuses opening on the posterior and lateral walls of the prostatic urethra, constituted the bulk and the largest number of glands of the prostate gland. In this case, there was no increase in their number with the growth of the fetus.

The glandular formations, which opened on the anterior wall of the prostatic urethra, were small in size. The glandular formations located in the region of the apex of the prostate gland were predominantly horizontal or somewhat ascending and penetrate into the outer muscular layer of the wall, placed between the individual bundles of the latter. The back group of the prostate glands was unevenly distributed and unevenly developed. The glandular formations that opened in the prostatic urethra below the ejaculation ducts were better developed.

In the 8th and 10th months of fetal development, the development of the glandular formations of the prostate gland got activated, which manifested itself in increasing their number.

At the end of the fetal development period, there was an intensive development of the fibro-muscular stroma of the prostate gland. Connective fibers and smooth muscle bundles distinguished between the glandular formations of the prostate gland and their excretory ducts.

**Keywords:** prostate, prostatic urethra, morphogenesis, fetus, human.

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

Стаття надійшла 21.05.2019 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs04.05.096

УДК 616.62-006.3.04-091.18-092.8-037

Яковцова И. И., Тутов Е. В., Ивахно И. В.

## ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА И СТАДИРОВАНИЕ ЭПИТЕЛИАЛЬНО-МЕЗЕНХИМАЛЬНОЙ ТРАНСФОРМАЦИИ МЫШЕЧНО-НЕИНВАЗИВНОГО РАКА МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ КАК КРИТЕРИИ ПРОГНОЗА РЕЦИДИВИРОВАНИЯ И ПРОГРЕССИИ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Харьковская медицинская академия последипломного образования, Украина

titovevgeniy@ukr.net

Эпителиально-мезенхимальная трансформация является критерием агрессивного клинического поведения раков различной локализации. Известно, что эпителиально-мезенхимальная трансформация характеризуется различной степенью выраженности, однако в научной литературе практически отсутствуют сведения о ее градации. Целью исследования явилась оценка совокупности иммуногистохимических маркеров эпителиально-мезенхимальной трансформации неинвазивных уротелиальных раков мочевого пузыря с определением её стадии, как критерия рецидивирования и прогрессии заболевания.

Неинвазивные уротелиальные раки мочевого пузыря были распределены на 3 группы по 14 случаев: раки без рецидивирования (I группа), с рецидивированием (II группа) и с рецидивированием и прогрессией (III группа). Иммуногистохимическое исследование проводилось с использованием первичных моноклональных антител к Е-кадгерину, цитокератинам 20 и 7, N-кадгерину, виментину.

Экспрессия маркеров мезенхимального фенотипа (виментина или N-кадгерина) наблюдалось в 45,2% (19/42) случаев. Появление эпителиально-мезенхимальной трансформации ассоциируется с рецидивированием опухоли ( $p < 0,03$ ). Однако каждый из исследованных маркеров в отдельности не демонстрировали статистически значимой зависимости с принадлежностью раков к группам исследования, а, следовательно, не могут служить критерием рецидивирования или рецидивирования с прогрессией.

При разделении эпителиально-мезенхимальной трансформации на стадии выявлено, что опухоли с рецидивированием ассоциируются с 1 стадией эпителиально-мезенхимальной трансформации (преимущественно эпителиальным фенотипом раков) ( $p < 0,03$ ), а для раков с рецидивированием и прогрессией характерна 2 стадия эпи-

телиально-мезенхимальной трансформации (промежуточным эпителиальным фенотипом раков) ( $p < 0,05$ ).

Таким образом, градация эпителиально-мезенхимальной трансформации с учетом совокупности маркеров является ценным прогностическим критерием неинвазивных уротелиальных раков мочевого пузыря.

**Ключевые слова:** эпителиально-мезенхимальная трансформация, неинвазивный уротелиальный рак мочевого пузыря.

**Связь работы с научными программами, планами, темами.** Статья является фрагментом НИР «Патогістологічна та імуногістохімічна діагностика і прогноз злоякісних пухлин різної локалізації з урахуванням їх біологічних властивостей та клінічного перебігу», № государственной регистрации 0117И000594.

**Введение.** Уротелиальный рак является наиболее частой формой рака мочевого пузыря (РМП), который в 75% случаев выявляется на этапе мышечно-неинвазивного роста [4]. Однако, даже неинвазивные уротелиальные РМП (НУРМП), стадии T1, рецидивируют в 30–85% случаев, а прогрессирование заболевания возникает в 10–30% [6].

НУРМП является гетерогенной злокачественной опухолью с порой различным клиническим течением и прогнозом при одинаковой стадии и дифференцировке [13]. Критерием агрессивного клинического поведения раков различной локализации, а именно рецидивирования, опухолевой прогрессии, метастазирования, отсутствия ответа на химиотерапию, низкой выживаемости пациентов, является эпителиально-мезенхимальная трансформация (ЭМТ) раковых клеток [13]. По данным ряда авторов ЭМТ в УРМП ассоциируется с опухолевой прогрессией [3], возрастом



инвазивных свойств, устойчивостью к лучевой и химиотерапии [10, 15] и является критерием плохого прогноза [12,16].

Известно, что ЭМТ не является формированием взаимно исключающего эпителиального либо мезенхимального фенотипа раковых клеток, а зачастую характеризуется коэкспрессией как эпителиальных, так и мезенхимальных маркеров. Такого рода ЭМТ носит название неполной, или промежуточной стадии [12]. В научной литературе, как правило, не рассматривается вопрос градации ЭМТ, а учитывается самостоятельное прогностическое значение тех или иных маркеров ЭМТ [12, 13, 16], либо оценивается фенотип раковых клеток как эпителиальный, эпителиально-мезенхимальный и мезенхимальный [11]. Имеются единичные работы, в которых авторы предлагают классификацию ЭМТ на основании оценки уровня М-РНК маркеров ЭМТ путем анализа значения пороговых циклов (ct), с последующим расчетом  $\Delta ct$  – соотношения концентрации исследуемой М-РНК и внутреннего контроля, дальнейшим расчетом разницы  $-\Delta ct$  маркеров ЭМТ. Например, по данным Jörg Hänze при исследовании двух маркеров Е-кадгерина и N-кадгерина в УРМП степень ЭМТ рассчитывалась как:  $(-\Delta ct \text{ N-cadherin}) - (-\Delta ct \text{ E-cadherin})$ . Полученные высокие числовые значения (до +10) указывают на мезенхимальный статус, а низкие (-18 и выше) – эпителиальный [10].

**Целью** настоящего исследования явилась оценка совокупности иммуногистохимических маркеров ЭМТ НУРМП с определением её стадии, как критерия рецидивирования и прогрессии заболевания.

**Материал и методы исследования.** Материалом послужили оперативно удаленные в Харьковском областном клиническом центре урологии и нефрологии им. В. И. Шаповалова уротелиальные раки мочевого пузыря стадии T1, т. е. без инвазии в мышечный слой стенки органа, числом 42 случая. Средний возраст пациентов составил  $66,4 \pm 7,2$  лет, мужчин было 83,3% (35/42), женщин – 16,7% (7/42).

Исследование проведено в соответствии с основными биоэтическими нормами Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации об этических принципах проведения научно-медицинских исследований с поправками (2000, с поправками 2008), Универсальной декларации по биоэтике и правам человека (1997), Конвенции Совета Европы по правам человека и биомедицины (1997).

Материал был распределён на группы: неинвазивные НУРМП без рецидивирования – I группа (14 случаев), НУРМП с рецидивированием без

прогрессии – II группа (14 случаев) и НУРМП с рецидивированием и прогрессией в виде инвазии в мышечный слой стенки – III группа (14 случаев). С целью исключения влияния на результаты исследования фактора дифференцировки опухоли, в каждой из групп исследования было взято равное число случаев НУРМП высокой и низкой степени злокачественности: по 8 НУР HC3 и 6 случаев НУР BC3 в каждой из групп.

Иммуногистохимическое исследование проводилось с использованием первичных моноклональных антител (МКАТ) фирмы DAKO (Дания), Ready-to-Use к Е-кадгерину, цитокератинам 20 (ЦК 20) и 7 (ЦК 7), N-кадгерину, виментину. Для оценки иммуногистохимической реакции использовали полуколичественную шкалу – учитывался процент экспрессирующих маркер клеток в поле зрения: 0 – отсутствие экспрессии, 1 – 1–33% клеток, 2 – 34–66% клеток, 3 – 67–100% клеток. Для каждого из случаев учитывались 6 полей зрения микроскопа  $\times 400$ , из них по 3 поля зрения в центральной зоне опухоли и по 3 – на границе со стромой.

НУРМП по степени ЭМТ были разделены на 6 категорий: 1 – раки без ЭМТ (не экспрессирующие мезенхимальные маркеры); 2 – раки с признаками ЭМТ, преимущественно эпителиальным фенотипом (экспрессия эпителиальных маркеров преобладает над экспрессией мезенхимальных,  $p < 0,05$ ); 3 – раки с промежуточным эпителиальным фенотипом (экспрессия эпителиальных маркеров преобладает над экспрессией мезенхимальных,  $p > 0,05$ ); 4 – раки с промежуточным мезенхимальным фенотипом; 5 – раки с преимущественно мезенхимальным фенотипом; 6 – раки с мезенхимальным фенотипом.

Статистическую обработку результатов исследования проводили с использованием пакета «Statistica 6.0». Учитывалось различие полученных значений между маркерами мезенхимального фенотипа (виментина и N-кадгерина) и маркерами эпителиального фенотипа (Е-кадгерина, и цитокератинов), формирующих два ранжированных вариационных ряда. Методом статистической обработки послужил расчет U-критерия Манна – Уитни. Для выявления зависимости между исследуемыми показателями и их принадлежности к группам исследования использовался  $\chi^2$  квадрат Пирсона. Степень зависимости экспрессии маркеров между собой оценивали с использованием критерия Спирмана.

**Результаты исследования и их обсуждение.** Развитие ЭМТ в раках обусловлено влиянием различных факторов и опухолевым микроокружением, которые инициируют каскад сигнальных путей, ведущих к активации транскрипционных факторов,

таких как: Snail, Slug, ZEB1, ZEB2, TWIST, экспрессия которых может активироваться на ранних этапах ЭМТ УРМП [12]. Взаимодействие факторов транскрипции с различными ключевыми регуляторными протеинами и ферментами эпигенеза приводит к инициации или подавлению экспрессии генов ЭМТ, к которым, прежде всего, относятся виментин и семейство классических кадгеринов: CDH1, кодирующий E-кадгерин, CDH2, кодирующий N-кадгерин, CDH3, кодирующий VE-кадгерин [12].

E-кадгерин является трансмембранным гликопротеином, маркером межклеточной адгезии эпителиальных тканей. По большинству мнений, снижение уровня экспрессии данного маркера ассоциируется с частичной или полной утратой эпителиального фенотипа раковыми клетками, вследствие чего ухудшается прогноз течения заболевания [1]. Но существуют противоположные данные, где потеря E-кадгерина напрямую связана с клинической стадией, но не влияет на прогноз [8]. В эпителиальных злокачественных опухолях, включая УРМП, по мере возрастания стадии и снижения опухолевой дифференцировки отмечается снижение экспрессии E-кадгерина, что часто сопровождается повышением экспрессии N-кадгерина или P-кадгерина. Этот феномен замещения экспрессии E-кадгерина, типичного для эпителия, N-кадгерином, либо патологическим возрастанием экспрессии N-кадгерина без снижения экспрессии E-кадгерина, назван «cadherin switching» (CS) [5] или «кадгериновое переключение». В УРМП CS является маркером ЭМТ и по данным некоторых авторов ассоциируется с метастазированием и худшим прогнозом [5].

В представленной работе появление экспрессии N-кадгерина отмечалось в 28,5% (12/42) и его реакция в подавляющем числе случаев была слабой (таблица). Характерной особенностью было снижение экспрессии E-кадгерина во всех случаях УРМП, которые экспрессировали N-кадгерин, однако статистически значимая зависимость

между экспрессией этих двух маркеров отсутствовала ( $r=-0,1$ ,  $p>0,05$ ).

Как видно из **таблицы**, отсутствует зависимость между экспрессией как E-кадгерина, так и N-кадгерина и принадлежностью НУРМП к исследуемым группам. Это указывает на то, что E-кадгерин и N-кадгерин не могут служить критериями рецидивирования и прогрессии заболевания.

Еще одним маркером, свидетельствующим о ЭМТ, явился виментин, который является межклеточным филаментом, свойственным клеткам мезенхимальных тканей [2]. Многие исследования указывают на существование прямой связи между индексом метки виментина и степенью злокачественности опухоли, а также относят появление экспрессии данного маркера в эпителиальных раковых клетках к плохим прогностическим критериям [13, 14]. Реакция на виментин наблюдалась в 38,1% (16/42) случаев и была слабой, очаговой, не зависела от принадлежности раков к группам исследования. Клеточный цитоскелет также формируется цитокератинами, которые являются широко используемыми маркерами эпителиального фенотипа [2]. Некоторые авторы относят СК 20 к самостоятельным прогностическим маркерам и утверждают, что при снижении уровня экспрессии данного маркера повышается степень злокачественности опухоли, а также повышается ее стадия [7]. Существуют работы, подтверждающие данное

**Таблица** – Распределение экспрессии маркеров ЭМТ и стадий ЭМТ в НУРМП в зависимости от их принадлежности к группам исследования

| Маркер     | Экспрессия  | Группы         |                 |                  | Достоверность, критерий $\chi^2$ |
|------------|-------------|----------------|-----------------|------------------|----------------------------------|
|            |             | I группа, n=14 | II группа, n=14 | III группа, n=14 |                                  |
| виментин   | 0           | 10(71,4%)      | 7(50%)          | 9 (64,3%)        | $\chi^2=1,41$ ,<br>$p>0,05$      |
|            | 1+          | 4 (28,6%)      | 7 (50%)         | 5 (35,7%)        |                                  |
|            | 2+          | 0              | 0               | 0                |                                  |
|            | 3+          | 0              | 0               | 0                |                                  |
| E-кадгерин | 0           | 0              | 0               | 0                | $\chi^2=1,74$ ,<br>$p>0,05$      |
|            | 1+          | 9(64,3%)       | 10(71,4%)       | 12(85,7%)        |                                  |
|            | 2+          | 5 (35,7%)      | 4 (28,6%)       | 5 (14,3%)        |                                  |
|            | 3+          | 0              | 0               | 0                |                                  |
| ЦК 20      | 0           | 1(7,1%)        | 4 (28,6%)       | 7(50%)           | $\chi^2=7,33$ ,<br>$p>0,05$      |
|            | <1/2 пласта | 7 (50,0%)      | 5 (35,7%)       | 2 (14,3%)        |                                  |
|            | >1/2 пласта | 6 (42,9%)      | 5 (35,7%)       | 5 (35,7%)        |                                  |
| ЦК 7       | 0           | 0              | 0               | 0                | $\chi^2=1,14$ ,<br>$p>0,05$      |
|            | 1+          | 6(42,8%)       | 6(42,8%)        | 4(28,6%)         |                                  |
|            | 2+          | 5 (35,7%)      | 4 (28,6%)       | 5 (35,7%)        |                                  |
|            | 3+          | 3 (21,5%)      | 4 (28,6%)       | 5 (35,7%)        |                                  |
| N-кадгерин | 0           | 13 (92,8%)     | 8 (57,1%)       | 9 (64,3%)        | $\chi^2=9,2$ ,<br>$p>0,05$       |
|            | 1+          | 1 (7,2%)       | 6 (42,8%)       | 3 (21,4%)        |                                  |
|            | 2+          | 0              | 0               | 2 (14,2%)        |                                  |
|            | 3+          | 0              | 0               | 0                |                                  |
| ЭМТ        | стадия 0    | 10 (71,4%)     | 5 (35,7%)       | 9 (64,3%)        | $\chi^2=9,6$<br>$p<0,05$         |
|            | стадия 1    | 4 (28,6%)      | 9 (64,3%)       | 3 (21,4%)        |                                  |
|            | стадия 2    | 0              | 0               | 2 (14,3%)        |                                  |

мнение и связывающие полное отсутствие окраски эпителиального пласта раковых клеток с высокой частотой рецидивов, но одновременно относящие и диффузное окрашивание к неблагоприятным критериям [18]. Снижение уровня экспрессии СК20 сопровождается увеличением экспрессии СК7 [9], хотя отмечено и случайное распределение уровня экспрессии СК7 в НУРМП, а снижение его экспрессии объясняют начавшимся процессом ЭМТ в опухоли [17]. Однако снижение экспрессии цитокератинов не является строго специфичным критерием ЭМТ в УРМП [13]. Эти данные подтверждаются в нашем исследовании отсутствием обратной зависимости между экспрессией цитокератинов и виментина ( $p > 0,05$ ).

При распределении НУРМП по стадиям ЭМТ, подавляющее число случаев 54,7% (23/42) характеризовались отсутствием экспрессии маркеров мезенхимального фенотипа, т.е. иммуногистохимические признаки ЭМТ не наблюдались. 40,4% (17/42) случаев относились к 1 стадии ЭМТ за счет появления экспрессии виментина и/или N-кадгерина, однако экспрессия мезенхимальных маркеров была статистически значимой ( $p < 0,05$ ) меньше, чем экспрессия эпителиальных. Лишь 2 случая были отнесены ко 2 стадии за счет слабой экспрессии виментина, Е-кадгерина и ЦК 7 и умеренной и слабой экспрессии N-кадгерина, различия в уровне экспрессии мезенхимальных и эпителиальных маркеров не достоверны.

Как видно из **таблицы**, выявлена статистически значимая зависимость между стадией ЭМТ и принадлежностью НУРМП к группам риска ( $p < 0,05$ ) за счет большого относительного числа случаев с ЭМТ во II группе и присутствия 2-х случаев раков с ЭМТ 2-ой стадии в III группе.

Таким образом, прослежена слабая статистически значимая зависимость между принадлежностью НУРМП к III группе исследования и 2-ой ста-

дией ЭМТ ( $\chi^2=4,2$ ,  $p < 0,05$ ); появление ЭМТ (1 и 2 стадий) ассоциируется с рецидивированием НУРМП (I и II группами) ( $\chi^2=4,7$ ,  $p < 0,03$ ); ЭМТ 1 стадии ассоциируется с принадлежностью ко II группе ( $\chi^2=8,1$ ,  $p < 0,005$ ).

Полученные данные статистически значимой зависимости между принадлежностью НУРМП к группам исследования и стадией ЭМТ при отсутствии зависимости между принадлежностью НУРМП к группам исследования и экспрессией каждого из исследованных маркеров ЭМТ в отдельности, указывает на клиническое значение стадирования ЭМТ.

### Выводы

1. ЭМТ присутствует в 45,2% (19/42) НУРМП, что определяется появлением экспрессии виментина или N-кадгерина.
2. ЭМТ в первичных НУРМП ассоциируется с рецидивированием опухоли после ее хирургического удаления ( $p < 0,03$ ). Однако, каждый из исследованных маркеров ЭМТ (виментин, Е-кадгерин, N-кадгерин, цитокератин 20 и цитокератин 7) в отдельности не могут служить критерием рецидивирования или рецидивирования с прогрессией.
3. При разделении ЭМТ на стадии выявлено, что НУРМП с рецидивированием ассоциируются с 1 стадией ЭМТ (преимущественно эпителиальным фенотипом раков) ( $p < 0,03$ ), а для НУРМП с рецидивированием и прогрессией характерна 2 стадия ЭМТ (промежуточным эпителиальным фенотипом раков) ( $p < 0,05$ ).
4. ЭМТ 3-ей стадии (с промежуточным мезенхимальным фенотипом), 4-ой (с преимущественно мезенхимальным фенотипом) и 5-ой стадии (с мезенхимальным фенотипом) в НУРМП не встречается.

### Перспективы дальнейших исследований.

Перспективным является дальнейшее исследование ЭМТ в УРМП для прогноза эффективности терапии и безрецидивной выживаемости пациентов.

### References

1. Balci MG, Tayfur M. Loss of E-cadherin expression in recurrent non-invasive urothelial carcinoma of the bladder. *Int J Clin Exp Pathol*. 2018; 11(8): 4163–8.
2. Battaglia RA, Delic S, Herrmann H, Snider NT. Vimentin on the move: new developments in cell migration. *F1000Research*. 2018; 7: 1796. PMID: 30505430. PMCID: PMC6241562. DOI:10.12688/f1000research.15967.1
3. Baumgart E, Cohen MS, Silva Neto B, Jacobs MA, Wotkowicz C, Rieger-Christ KM, et al. Identification and prognostic significance of an epithelial-mesenchymal transition expression profile in human bladder tumors. *Clinical Cancer Research*. 2007; 13: 1685–94. PMID: 17363521. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-06-2330
4. Bostwick DG, Cheng L. *Urologic Surgical Pathology*, 3th edition. Philadelphia: USA: ELSEVIER Sanders; 2014. 1273 p.
5. Bryan RT. 2015 Cell adhesion and urothelial bladder cancer: the role of cadherin switching and related phenomena. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 2015 Feb 5; 370(1661): 20140042. PMID: 25533099. PMCID:PMC4275911. DOI: 10.1098/rstb.2014.0042
6. Choi W, Czerniak B, Ochoa A, Su X, Siefker-Radtke A, Dinney C, et al. Intrinsic basal and luminal subtypes of muscle-invasive bladder cancer. *Nat Rev Urol*. 2014; 11: 400-10. PMID: 24960601. DOI: 10.1038/nrurol.2014.129
7. Ghaini MH, Esmailnejad SS, Davati A. Cytokeratin 20 in Transitional Cell Carcinoma of Bladder and Its Relation with Prognostic Factors. *Iranian J of Pathology*. 2012; 7(3): 145–50.

8. Gupta S, Cheville J, Hansel D. 218 Modeling E-Cadherin Expression Status to Predict Bladder Cancer Progression. *American Journal of Clinical Pathology*. 2018; 149(1): S93. doi: 10.1093/ajcp/axx123.217
9. Hammam O, Wishahiz M, Khalil H, El Ganzouri H, Badawy M, Elkhquly A, et al. Expression of cytokeratin 7, 20, 14 in urothelial carcinoma and squamous cell carcinoma of the Egyptian urinary bladder cancer. *J Egypt Soc Parasitol*. 2014; 44(3): 733–40. PMID: 25643514. doi: 10.12816/0007876
10. Hänze J, Henrici M, Hegele A, Hofmann R, Olbert PJ. Epithelial mesenchymal transition status is associated with anti-cancer responses towards receptor tyrosine-kinase inhibition by dovitinib in human bladder cancer cells. *BMC Cancer*. 2013; 13: 589. PMID: 24325461. PMCID: PMC3866461. DOI: 10.1186/1471-2407-13-589
11. Markiewicz A, Topa J, Nagel A, Skokowski J, Seroczynska B, Stokowy T, et al. Spectrum of Epithelial-Mesenchymal Transition Phenotypes in Circulating Tumour Cells from Early Breast Cancer Patients. *Cancers (Basel)*. 2019 Jan 9; 11(1): pii: E59. PMID: 30634453. PMCID: PMC6356662. doi: 10.3390/cancers11010059
12. Monteiro-Reis S, Lobo J, Henrique R, Jerónimo C. Epigenetic Mechanisms Influencing Epithelial to Mesenchymal Transition in Bladder Cancer. *Int J Mol Sci*. 2019; 20(297): pii: E297. PMID: 30642115. PMCID: PMC6358899. doi: 10.3390/ijms20020297
13. Paliwa P, Arora D, Mishra AK. Epithelial mesenchymal transition in urothelial carcinoma: twist in the tale. *Indian J Pathol Microbiol*. 2012 Oct-Dec; 55(4): 443-9. PMID: 23455777. DOI: 10.4103/0377-4929.107777
14. Rahmani AH, Babiker AY, Alwanian WM, Elsiddig SA, Faragalla HE, Aly SM. Association of Cytokeratin and Vimentin Protein in the Genesis of Transitional Cell Carcinoma of Urinary Bladder Patients. *Disease Markers*. 2015; 2015: 204759. PMID: 26640315. PMCID: PMC4660019. doi: 10.1155/2015/204759
15. Sayan AE, Griffiths TR, Pal R, Browne GJ, Ruddick A, Yagci T, et al. SIP1 protein protects cells from DNA damage-induced apoptosis and has independent prognostic value in bladder cancer. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2009; 106(35): 14884–9. PMID: 19706487. PMCID: PMC2736415. DOI: 10.1073/pnas.0902042106
16. Slaton JW, Millikan R, Inoue K, Karashima T, Czerniak B, Shen Y, et al. Correlation of metastasis related gene expression and relapse-free survival in patients with locally advanced bladder cancer treated with cystectomy and chemotherapy. *Journal of Urology*. 2004; 171(2 Pt 1): 570–4. PMID: 14713761. DOI: 10.1097/01.ju.0000108845.91485.20
17. Sledge DG, Patrick DJ, Fitzgerald SD, Xie Y, Kiupel M. Differences in Expression of Uroplakin III, Cytokeratin 7, and Cyclooxygenase-2 in Canine Proliferative Urothelial Lesions of the Urinary Bladder. *Veterinary Pathology*. 2015; 52(1): 74–82. PMID: 24608632. DOI: 10.1177/0300985814522819
18. Yalçın Ö, Sağlıcan Y, Özdemir S, Özkan N, Mangir N, Eren F. The Relationship of p16, Ki-67, Bcl-2, P53 and CK20 Immune Expressions with Recurrence in Superficial Bladder Tumors. *World Journal of Pathology*. 2015; 8: 44–51.

УДК 616.62-006.3.04-091.18-092.8-037

**ІМУНОГІСТОХІМІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА І СТАДИРУВАННЯ  
ЕПІТЕЛІАЛЬНО-МЕЗЕНХІМАЛЬНОЇ ТРАНСФОРМАЦІЇ  
М'ЯЗОВО-НЕІНВАЗИВНОГО РАКУ СЕЧОВОГО МІХУРА  
ЯК КРИТЕРІЇ ПРОГНОЗУ РЕЦИДИВУВАННЯ І ПРОГРЕСІЇ ЗАХВОРЮВАННЯ  
Яковцова І. І., Титов Є. В., Івахно І. В.**

**Резюме.** Епітеліально-мезенхімальна трансформація є критерієм агресивної клінічної поведінки раків різної локалізації. Відомо, що епітеліально-мезенхімальна трансформація характеризується різним ступенем вираженості, однак у науковій літературі практично відсутні відомості про її градації.

Метою дослідження стала оцінка сукупності імуногістохімічних маркерів епітеліально-мезенхімальної трансформації неінвазивних уротеліальних раків сечового міхура з визначенням її стадії, як критерію рецидивування та прогресії захворювання.

Неінвазивні уротеліальні раки сечового міхура були розподілені на 3 групи по 14 випадків: раки без рецидивування (I група), з рецидивуванням (II група) і з рецидивуванням і прогресією (III група). Імуногістохімічне дослідження проводилося з використанням первинних моноклональних антитіл до Е-кадгерину, цитокератинам 20 і 7, N-кадгерину, виментину.

Експресія маркерів мезенхімального фенотипу (виментина або N-кадгерина) спостерігалася у 45,2% (19/42) випадків. Поява епітеліально-мезенхімальної трансформації асоціюється з рецидивуванням пухлини ( $p < 0,03$ ). Однак, кожен з досліджених маркерів окремо не демонстрували статистично значимої залежності з приналежністю раків до груп дослідження, а отже не можуть служити критерієм рецидивування або рецидивування з прогресією.

При поділі епітеліально-мезенхімальної трансформації на стадії виявлено, що пухлини з рецидивуванням асоціюються з 1 стадією епітеліально-мезенхімальної трансформації (переважно епітеліальних фенотипом раків) ( $p < 0,03$ ), а для раків з рецидивуванням і прогресією характерна 2 стадія епітеліально-мезенхімальної трансформації (проміжним епітеліальних фенотипом раків) ( $p < 0,05$ ).



Таким чином, градація епітеліально-мезенхімальної трансформації з урахуванням сукупності маркерів є цінним прогностичним критерієм неінвазивних уротеліальних раків сечового міхура.

**Ключові слова:** епітеліально-мезенхімальна трансформація, неінвазивний уротеліальний рак сечового міхура.

UDC 616.62-006.3.04-091.18-092.8-037

**Immunohistochemical Features and Staging of Epithelial-Mesenchymal Transformation in Non-Muscle Invasive Bladder Cancer as the Criteria for Predicting Recurrence and Progression of the Disease**

**Yakovtsova I. I., Tytov Ye. V., Ivakhno I. V.**

**Abstract.** Epithelial-mesenchymal transformation is the hallmark of the aggressive clinical behavior in cancers of different localization. It is well known that epithelial-mesenchymal transformation is characterized by different degree, but the findings of the gradation of epithelial-mesenchymal transformation in the scientific literature are practically absent.

*The purpose of the study* was to investigate the immunohistochemical markers of epithelial-mesenchymal transformation, considered as an aggregate, with identification of its stage, as the criteria for recurrence and progression of the non-invasive urothelial bladder cancer.

*Material and methods.* Non-invasive urothelial bladder cancers were divided into three groups by 14 cases for each group: group I – cancers without recurrence, group II – cases with recurrence without progression, and group III – cases with recurrence and progression. The immunohistochemical research was performed with application of E-cadherin, N-cadherin, vimentin, cytokeratins 7 and 20 monoclonal antibodies. Non-invasive urothelial bladder cancer on the degree of epithelial-mesenchymal transformation was divided into 6 categories: 1) cancers without epithelial-mesenchymal transformation (not expressing mesenchymal markers); 2) cancers with signs of epithelial-mesenchymal transformation, predominantly epithelial phenotype (expression of epithelial markers was dominant over the expression of mesenchymal,  $p < 0.05$ ); 3) cancers with intermediate epithelial phenotype (expression of epithelial markers was dominant over the expression of mesenchymal,  $p > 0.05$ ); 4) cancers with intermediate mesenchymal phenotype; 5) cancers with a predominantly mesenchymal phenotype; 6) cancers with mesenchymal phenotype.

*Results and discussion.* Expression of markers of the mesenchymal phenotype (vimentin and N-cadherin) was observed in 45.2% (19/42) of non-invasive urothelial bladder cancers. The appearance of epithelial-mesenchymal transformation was associated with recurrence of the tumor ( $p < 0.03$ ). However, investigated markers of epithelial-mesenchymal transformation *variorum* did not demonstrate statistical significance of belonging to any groups of research, so they cannot serve the criteria for recurrence or recurrence with progression of non-invasive urothelial bladder cancers. After distribution of epithelial-mesenchymal transformation in two stages, it was revealed that non-invasive urothelial bladder cancers with recurrence were associated with the 1<sup>st</sup> stage of epithelial-mesenchymal transformation (cancers with predominantly epithelial phenotype) ( $p < 0.03$ ), non-invasive urothelial bladder cancers with recurrence and progression were associated with the 2<sup>nd</sup> stage of epithelial-mesenchymal transformation (cancers with intermediate epithelial phenotype) ( $p < 0.05$ ).

*Conclusion.* Thus, staging of epithelial-mesenchymal transformation with calculation of markers in conjunction is the valuable prognostic criteria for non-invasive urothelial bladder cancers.

**Keywords:** epithelial-mesenchymal transformation, non-invasive urothelial 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 07.06.2019 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs04.05.102

УДК 611.018.74+616.12-089.819.5

Аксьонов Є. В.

### ЕНДОТЕЛІАЛЬНА ДИСФУНКЦІЯ ТА ШЛЯХИ ЇЇ ПРОФІЛАКТИКИ ПРИ ПРОВЕДЕННІ РЕНТГЕНЕНДОВАСКУЛЯРНИХ ПРОЦЕДУР ПО РЕКАНАЛІЗАЦІЇ КОРОНАРНИХ АРТЕРІЙ

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

aksendovasc@gmail.com

Робота присвячена дослідженню маркерів ендотеліальної дисфункції і методів її профілактики при проведенні рентгенендоваскулярної коронарної ангіопластики у пацієнтів з ішемічною хворобою серця.

У дослідження увійшло 120 пацієнтів (104 чоловіка і 52 жінки), яким на базі відділу рентгенхірургічних методів діагностики та лікування захворювань серця і судин Національного інституту серцево-судинної хірургії імені М. М. Амосова НАМН України проводилася черешкірна транслюмінальна коронарна ангіопластика та стентування з приводу стабільної або нестабільної стенокардії. Вік обстежених становив  $66,96 \pm 1,81$  років.

Всі пацієнти були розділені на дві групи без урахування гендерних відмінностей: у I групі була використана модифікована методика профілактики і лікування ендотеліальної дисфункції (42 пацієнта), у II (контрольній групі, 78 хворих) – використовувалася рутинна терапія.

Модифікована методика, яка використовувалася у пацієнтів I групи включала у себе наступні положення: призначення пацієнтам розувастатину у дозі 10 мг на добу протягом 12 тижнів; L-аргініну у дозі 7 г 3 рази на день впродовж 4 тижнів; внутрішньовенної інфузії вітаміну С у дозі 3 г за годину до проведення рентгенендоваскулярної процедури.

Крім рутинної реєстрації показників клінічного стану пацієнтів, цільове обстеження включало визначення функціонального стану ендотелію (рівень нітратів у плазмі та еритроцитах, вміст L-аргініну, кількість десквамованих ендотеліоцитів в плазмі крові).

Отримані дані показали, що ендотеліальна дисфункція відіграє значну роль у розвитку коронарних ускладнень ендоваскулярних втручань (спазм, тромбоз і рестеноз коронарних артерій), а проведення інтервенційних втручань у подібного контингенту пацієнтів пов'язане з більш високим ризиком коронарних ускладнень. А використання модифікованої методики профілактики і лікування ендотеліальної дисфункції сприяла відновленню функціонального стану ендотелію та збільшенню ендотелій-залежної вазодилатації і дилатації на введення нітратів.

**Ключові слова:** дисфункція ендотелію, реканалізація, коронарні артерії.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Дана робота є фрагментом НДР «Система забезпечення безпеки при рентгенендоваскулярних втручаннях у хворих на ІХС», № державної реєстрації 0111U010371.

**Вступ.** Ішемічна хвороба серця (ІХС) є найпоширенішою причиною смерті в усьому світі. І незважаючи на численні заходи профілактики, частота її поширеності з кожним роком збільшується [1]. Нині на частку ІХС припадає майже 1,8 мільйона щорічних смертей, або 20% усіх смертей в Європі [2].

Гострий інфаркт міокарда є найбільш важким проявом ІХС. У різних європейських країнах рівень захворюваності на інфаркт міокарда з елевацією сегмента ST варіюється від 43 до 144 на 100 тис. жителів на рік [3]. В цілому, дана нозологія викликає більше 2–4 мільйонів смертей в США, більше 4

мільйонів смертей в Європі і Північній Азії щорічно [4].

Україна посідає одне з перших місць в Європі за показниками смертності від хвороб системи кровообігу (459,48 на 100 000 населення), які істотно перевищують аналогічні показники у Франції (30,08 на 100 000 населення), Німеччині (75,09 на 100 000 населення), Польщі (88,37 на 100 000 населення), Великобританії (76,11 на 100 000 населення) [5].

Захворюваність населення України на хвороби системи кровообігу і вихід їх на перше рангове місце в структурі загальної смертності свідчать про зростання поширеності цієї патології та є несприятливим показником стану популяційного здоров'я. Смертність від них становить близько 65,8%, при цьому внесок ІХС досягає 71,1% [6].

Протягом трьох останніх років зросла поширеність ІХС серед працездатного населення (на 3,1%) [5, 7]. Показник первинної інвалідності від ІХС протягом останніх років стабільно посідає перші місця в структурі причин первинної інвалідності дорослого населення і фіксується практично на одному рівні (20,1% – у 2009 р.; 19,9% – у 2010 р.; 20,1% – у 2011 р.; 19,5% – у 2012 р.) [5, 7].

Лікування подібного контингенту хворих передбачає своєчасне проведення реваскуляризації міокарда (стентування, аортокоронарне шунтування) і оптимальну медикаментозну терапію.

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

Як показує у своїх роботах К. Wang і співавт., ендотеліальна дисфункція (ЕД) – незалежний предиктор розвитку рестенозів після інтервенційних втручань у пацієнтів з ІХС [10].

При цьому, як свідчать дані С. А. Plass і співавт., втрата ендотеліально-залежної вазомоторної функції спостерігається як при імплантації стентів з лікувальним покриттям, так і при використанні ангіографічних балонів з лікувальним покриттям [11].

Таким чином, на сьогоднішній день представляє значний інтерес вивчення маркерів ЕД для оцінки прогнозування найближчих і віддалених результатів у хворих, які зазнали рентгенендоваскулярної реканалізації КА та шляхи профілактики даних ускладнень.

**Метою даної роботи** було дослідження рівня маркерів ендотеліальної дисфункції і методів її профілактики при проведенні рентгенендоваскулярної коронарної ангіопластики та стентування у пацієнтів з ІХС.

**Матеріал і методи дослідження.** Для вивчення клінічної ефективності методики профілактики ЕД, нами було виділено дві групи пацієнтів (120 чоловік), які не мали гендерних відмінностей, яким на базі відділу рентген-хірургічних методів діагностики та лікування захворювань серця і судин Національного інституту серцево-судинної хірургії імені М. М. Амосова НАМН України проводилася черезшкірна транслюмінальна коронарна ангіопластика (ЧТКА) та стентування з приводу стабільної або нестабільної стенокардії.

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.

Пацієнти, що увійшли в дане дослідження, були віком від 58 до 72 років (в середньому  $66,96 \pm 1,81$  років), та середньою вагою  $86,5 \pm 1,44$  (від 67 до 102 кг) та не мали статистично достовірних відмінностей по кількості уражених коронарних артерій, ступеню стенокардії і виду виконуваних лікувально-діагностичних процедур ( $p > 0,05$ ). Частота наявності супутньої патології була порівняною в обох групах ( $p > 0,1$ ).

На момент госпіталізації всі хворі основної групи мали III-IV ФК по NYHA.

Всі пацієнти на доопераційному етапі отримували  $\beta$ -блокатори, інгібітори АПФ та гіполіпідемічні препарати.

У I групу пацієнтів, де була використана модифікована методика профілактики і лікування ендотеліальної дисфункції, увійшло 42 пацієнта. У II (контрольну групу) – 78 хворих.

Модифікована методика, яка використовувалася у пацієнтів I групи включала у себе наступні положення:

- призначення пацієнтам розувастатину у дозі 10 мг на добу протягом 12 тижнів;
- призначення L-аргініну у дозі 7 г 3 рази на день впродовж 4 тижнів;
- призначення внутрішньовенної інфузії вітаміну С у дозі 3 г за годину до проведення рентгенендоваскулярної процедури.

Всі пацієнти були обстежені згідно з протоколом, прийнятому в HICCSX імені М. М. Амосова НАМН України для даної категорії хворих.

Крім рутинної реєстрації показників клінічного стану пацієнтів, які використовуються у пацієнтів з ІХС, цільове обстеження включало визначення

функціонального стану ендотелію:  $\text{NO}_3^-$  у еритроцитах (ммоль/л),  $\text{NO}_3^-$  у плазмі крові (ммоль/л), L-аргінін (мкмоль/л), десквамовані ендотеліоцити (ДЕ) (кл/мкл).

Показники ендотеліальної функції визначали в артеріальній крові, отриманій шляхом пункції радіальної артерії, безпосередньо перед інтервенційним втручанням.

Кількісна оцінка концентрації метаболітів NO проводилася за допомогою методики трифазного імунно-ферментного аналізу набором «Total NO/Nitrite/Nitrate Assay» (ELISA, США). Обчислення кількості молекул NO проводилася на планшетному рідері «Уніплан» (Пікон), який спеціально призначений для проведення імунно-ферментного аналізу.

Вимірювання вмісту метаболітів NO базувалося на ензимній реакції перетворення нітрату в нітрит при ензимній підтримці нітратредуктази. Далі через реакцію Грісса, колориметричним методом з азотокрасником, реєструвалася концентрація нітритів. Дана реакція заснована на діазотуванні, яке відбувається в дві стадії, при якому з сульфаніловою кислотою реагує нітрозатуючий агент, який в свою чергу проводиться кислим  $\text{NO}_2$ . У результаті цієї реакції утворюються іони діазонію. Далі формується кольорове азо-похідне світло, що поглинає при довжині хвилі близько 530-575 нм. Це відбувається після приєднання іона діазонію до 50 мкл (1-нафтил) етилендіаміну.

Під час процедури забору крові пацієнтів використовувалися спеціальні пробірки для сироватки з фільтром (SST) з подальшим центрифугуванням усіх зразків протягом 15 хв. при 1000 g. Виготовлялися аліквати з подальшим їх зберіганням при температурі  $-20^\circ\text{C}$ . Всі отримані зразки розбавляли і відфільтровували через 0,2 мкм фільтр перед аналізом.

Вміст NO в сироватці крові вимірювали за реакцією Грісса. Зразки сироватки крові депротейнізували шляхом додавання сульфату цинку (15 мг/мл) з наступним центрифугуванням при 10000 × g протягом 10 хв. 100 мкл супернатанту наносили на лунку мікропланшетів з подальшим додаванням 100 мкл хлориду ванадію (III) (8 мг/мл) і реагентів Грісса (50 мкл сульфаніламід (2%) і 50 мкл (1-нафтил) етилендіаміндігідрохлорид (0,1%) ) в кожен лунку. Після 30-хвилинної інкубації при  $+37^\circ\text{C}$  поглинання зчитували при 540 нм з використанням пристрою для зчитування ELISA. Концентрацію NO в зразках сироватки визначали по лінійній стандартній кривій, встановленій на 0 – 100 мкм нітрату натрію. Коефіцієнти варіацій між аналізами становили 5,2% і 4,4% відповідно.

Для визначення концентрації L-аргініну в крові обстежених пацієнтів, плазму відокремлювали

центрифугуванням протягом 30 хв. після збору і зберігали при  $T = -70^\circ\text{C}$ . Амінокислоти екстрагували з 50 мкл плазми після додавання 50 мкл внутрішнього стандарту (норлейцину) і 200 мкл холодного етанолу. Депротейнізовану плазму дериватизували за допомогою реагенту «AccQFluor» (Waters Corp.), а амінокислоти вимірювали за допомогою високоефективної рідинної хроматографії, використовуючи модифіковану методику van Wandelen C. та Cohen S. [12]. За цим методом процентний коефіцієнт варіації (CV%) для L-аргініну був 4,6 при 77 мкм, з нижньою межею виявлення 2,5 мкм (0,53 мг/л).

Для кількісної оцінки десквамованих ендотеліоцитів в крові використовувався метод Hladovec J. [13]. Перед початком цієї процедури проводилася стабілізація 5 мл поміщеної в пробірку досліджуваної крові розчином натрію цитрату. При цьому співвідношення крові і цитрату було 9:1. Потім проводилося відділення тромбоцитів в центрифугі протягом 10 хв. (швидкість 1000 оборотів в хв.). Осадження тромбоцитів здійснювалося додаванням розчину аденозин-діфосфату в розрахунок 0,4 мл розчину на 1 мл супернатанту з подальшим 10-хвилинним перемішуванням суміші компонентів і центрифугуванням протягом 15 хв. (1000 об/хв.). Далі проводився поділ отриманої плазми і обкладених тромбоцитів з подальшим 20-хвилинним центрифугуванням при швидкості 1000 об/хв. Рідина, яка утворювалася над осадом відділялася з пробірки. Потім в пробірку з осадом додавали 0,9 мл фізіологічного розчину 0,9% NaCl з подальшим відділенням осаду від пробірки за допомогою скляної палички. Для обчислення ендотеліоцитів використовували мікроскоп в двох сітках камери Горяєва. Перерахунок проводився на 1 л плазми з використанням формули:  $n/36 - 106$  (шт/л), де n – кількість ендотеліоцитів в двох сітках камери Горяєва.

Аналіз отриманих результатів проводився на персональному комп'ютері з використанням прикладних програм «Excel 2007» і «Statistica 6».

#### Результати дослідження та їх обговорення.

При проведенні внутрішньокоронарних втручань у групах спостерігалось статистично значуще збільшення кількості десквамованих ендотеліоцитів ( $p < 0,05$ ). Ці зміни були виражені при всіх видах ускладнень в порівнянні з групою без ускладнень ( $p < 0,05$ ) (рис. 1).

При цьому, спостерігалися статистично значущі відмінності у пацієнтів без інтервенційних ускладнень і у пацієнтів, що мали різні ускладнення після проведення ангіографічних процедур (рис. 1).

Результати по вивченню показників ендотеліальної дисфункції у хворих з використанням модифікованої методики лікування ендотеліальної



Діаграма розсіювання для залежності показників ДЕ від виду ускладнень при проведенні інтервенційних втручань у пацієнтів з ІХС

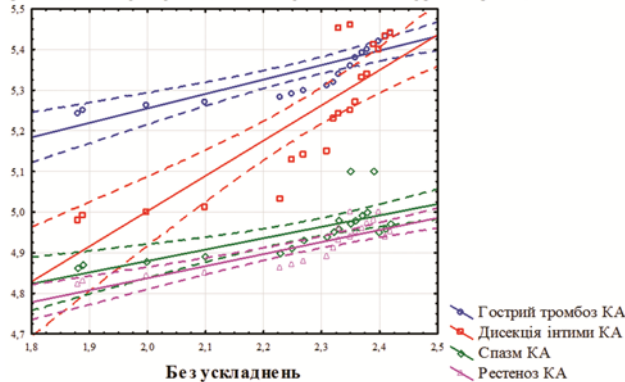


**Рис. 1.** Кореляційна залежність показників ДЕ від виду ускладнень при інтервенційних втручаннях

**Примітки:** КА – коронарна артерія; ДЕ – десквамовані ендотеліоцити; ІХС – ішемічна хвороба серця; Без ускладнень/Гострий тромбоз КА:  $r = 0,8162$ ;  $p = 0,00001$ ; Без ускладнень/ Дисекція інтими КА:  $r = 0,8450$ ;  $p = 0,000001$ ; Без ускладнень/ Спазм КА:  $r = 0,7237$ ;  $p = 0,0003$ ; Без ускладнень/ Рестеноз КА:  $r = 0,8594$ ;  $p = 0,000002$ .

дисфункції і в групі контролю представлені у **табл. 1**.

Як видно з наведеної **табл. 1**, середній рівень  $\text{NO}_3^-$  в еритроцитах у пацієнтів з ІХС, у яких була застосована модифікована методика профілактики і лікування ендотеліальної дисфункції, був на  $26,8 \pm 1,2\%$  вище, в порівнянні з відповідними показниками, які визначалися в групі контролю ( $p=0,0024$ ).

Подібна тенденція спостерігалася і при визначенні  $\text{NO}_3^-$  в плазмі досліджуваних пацієнтів: у I групі хворих, він був на  $15,03 \pm 2,7\%$  вищим аналогічних показників, зафіксованих у II групі обстежених пацієнтів з ІХС (**табл. 1**). Однак слід зазначити, що дані показники не мали статистично достовірних міжгрупових відмінностей ( $p=0,1573$ ).

**Таблиця 1** – Показники ендотеліальної дисфункції у хворих з використанням модифікованої методики лікування ендотеліальної дисфункції і в групі контролю

| Показники                               | I група<br>(n = 42)                         | II група<br>(n = 78)           |
|-----------------------------------------|---------------------------------------------|--------------------------------|
|                                         | M $\pm$ m (ДІ)                              | M $\pm$ m (ДІ)                 |
| $\text{NO}_3^-$ у еритроцитах (ммоль/л) | 1,12 $\pm$ 0,06 <sup>1</sup><br>(1,05-1,18) | 0,82 $\pm$ 0,28<br>(0,53-1,08) |
| $\text{NO}_3^-$ у плазмі (ммоль/л)      | 1,73 $\pm$ 0,28<br>(1,45-2,01)              | 1,47 $\pm$ 0,51<br>(0,96-1,98) |
| L-аргінін (мкмоль/л)                    | 2,38 $\pm$ 0,221<br>(2,16-2,6)              | 1,57 $\pm$ 0,45<br>(1,12-2,02) |
| ДЕ (кл/мкл)                             | 1,32 $\pm$ 0,271<br>(1,05-1,59)             | 1,87 $\pm$ 0,88<br>(0,97-2,77) |

**Примітки:** NO – оксид азоту; ДЕ – десквамовані ендотеліоцити, ДІ – 95% довірчий інтервал; <sup>1</sup> –  $p < 0,01$  у порівнянні з відповідними показниками групи контролю.

Навпаки, нами була зафіксована достовірна різниця у рівнях L-аргініну серед обстежених хворих. При цьому, його рівень був на  $34,03 \pm 2,1\%$  вище у пацієнтів з модифікованою методикою лікування, ніж у групі контролю ( $p=0,00142$ ) (**табл. 1**).

Отримана міжгрупова статистична різниця говорила про достовірний вплив модифікованої методики терапії, яка була використана у пацієнтів I групи, на відновлення функціонального стану ендотелію.

Дане положення підтверджувалося і показником числа десквамованих ендотеліоцитів в плазмі крові, який був на  $29,4 \pm 3,5\%$  вище у пацієнтів групи контролю, в порівнянні з хворими першої групи ( $p=0,01137$ ) (**табл. 1**).

В якості клінічного підтвердження ефективності лікування з використанням модифікованої методики профілактики ендотеліальної дисфункції, ми провели дослідження ендотелійзалежної вазодилатації в досліджуваних групах пацієнтів.

Як видно з представленого **рис. 2**, при використанні запропонованої нами схеми лікування ендотеліальної дисфункції, достовірно збільшувався діаметр судинного просвіту як відповідь на відновлення кровотоку, так і при пробі з нітрогліцерином. Іншими словами спостерігалася достовірне збільшення ендотелій-залежної вазодилатації і дилатації на введення нітратів.

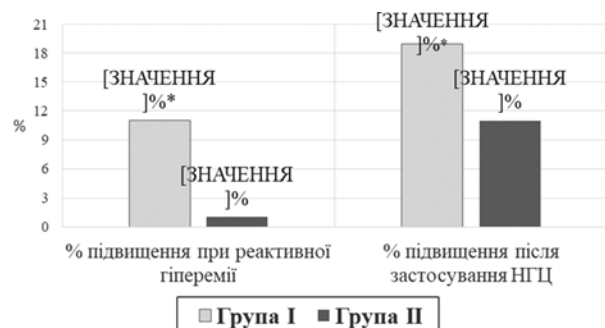


**Рис. 2.** Міжгрупова відсоткова різниця в діаметрі просвіту плечової артерії у спокої, при реактивній гіперемії та при пробі з нітрогліцерином

**Примітки:** \* –  $p < 0,05$  у порівнянні з відповідними показниками групи контролю; НЦГ – нітрогліцерин).

Таким чином, використання модифікованої методики профілактики і лікування ендотеліальної дисфункції, що включала призначання пацієнтам розувастатину, вітаміну С і L-аргініну, сприяла відновленню функціонального стану ендотелію та збільшенню ендотелій-залежної вазодилатації і дилатації на введення нітратів.

Однак незважаючи на впровадження нових технологій і методик в інтервенційній терапії ІХС, використання сучасних стентів і балонів, розробку

високоєфективних методів фармакологічної підтримки процедури, уточнення показань до її проведення та накопичення досвіду фахівців, відсоток дрібних і великих передпроцедуральних ускладнень при проведенні коронарних ангіопластик та стентувань складає 3,9% і 10,4% відповідно [8].

Останнім часом серйозна увага при вивченні патогенезу ускладнень після проведення ангіографічних процедур приділяється дисфункції ендотелію, як найбільш ранньої фази ушкодження судинної стінки і вплив цього чинника на клінічні результати інтервенційних процедур [9].

#### Висновки

1. Отримані нами дані дозволяють стверджувати, що ендотеліальна дисфункція відіграє значну роль у розвитку коронарних ускладнень ендоваскулярних втручань (спазм, тромбоз і рестеноз

коронарних артерій), а проведення інтервенційних втручань у подібного контингенту пацієнтів пов'язане з більш високим ризиком коронарних ускладнень

2. Використання модифікованої методики профілактики і лікування ендотеліальної дисфункції, що включала призначання пацієнтам розувастатину, вітаміну С і L-аргініну, сприяла відновленню функціонального стану ендотелію та збільшенню ендотелій-залежної вазодилатації і дилатації на введення нітратів.

**Перспективи подальших досліджень.** Подальші дослідження будуть спрямовані на дослідження ускладнень і рівня маркерів ЕД у віддаленому періоді після проведення рентгенендоваскулярної коронарної ангіопластики при різних видах медикаментозної терапії, яку отримували пацієнти.

#### References

1. Reed GW, Rossi JE, Cannon CP. Acute myocardial infarction. *Cannon Lancet*. 2017. 389(10065): 197-210. PMID: 27502078. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)30677-8
2. Townsend N, Wilson L, Bhatnagar P, Wickramasinghe K, Rayner M, Nichols M. Cardiovascular disease in Europe: epidemiological update 2016. *Eur Heart J*. 2016; 37(42): 3232-45. PMID: 27523477. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw334
3. Ibanez B, James S, Agewall S, Antunes MJ, Bucciarelli-Ducci C, Bueno H, et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2018; 39(2): 119-77. PMID: 28886621. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx393
4. Yeh RW, Sidney S, Chandra M, Sorel M, Selby JV, Go AS. Population trends in the incidence and outcomes of acute myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2010; 362(23): 2155-65. PMID: 20558366. DOI: 10.1056/NEJMoa0908610
5. Handzyuk VA. Analiz zakhvoryuvanosti na ishemichnu khvorobu sertsya v Ukraini [Analysis of incidence of coronary heart disease in Ukraine]. *Ukrainskyi kardiologichnyi zhurnal*. 2014; 3: 45-52. [Ukrainian]
6. *Shchorichna dopovid pro rezultaty diyalnosti systemy okhorony zdorov'ya Ukrainy. 2012* [Annual report on the results of the health care system in Ukraine]. Ed by Bohatyrova R.V. K: MOZ Ukrainy, DU «UISD MOZ Ukrainy»; 2013. 464 p. [Ukrainian]
7. Kovalenko VM, Kornatskyi VM. *Rehionalni medyko-sotsialni problemy khvorob systemy krovoobihu. Dynamika ta analiz* [Regional medico-social problems of circulatory system diseases. Dynamics and analysis]. K: MOZ Ukrainy, DU «UISD MOZ Ukrainy»; 2013. 239 p. [Ukrainian]
8. Patel VG, Michael TT, Mogabgab O, Fuh E, Banerjee A, Brayton KM, et al. Clinical, angiographic, and procedural predictors of periprocedural complications during chronic total occlusion percutaneous coronary intervention. *J Invasive Cardiol*. 2014; 26(3): 100-5. PMID: 24610502
9. Hamasaki S, Tei C. Effect of coronary endothelial function on outcomes in patients undergoing percutaneous coronary intervention. *J Cardiol*. 2011; 57(3): 231-8. PMID: 21398093. DOI: 10.1016/j.jjcc.2011.02.003
10. Wang K, Zuo G, Zheng L, Zhang C, Wang D, Cao Z, et al. Effects of tirofiban on platelet activation and endothelial function in patients with ST-elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention. *Cell Biochem Biophys*. 2015; 71(1): 135-42. PMID: 25123839. DOI: 10.1007/s12013-014-0173-4
11. Plass CA, Sabdyusheva-Litschauer I, Bernhart A, et al. Time course of endothelium-dependent and -independent coronary vasomotor response to coronary balloons and stents. Comparison of plain and drug-eluting balloons and stents. *JACC Cardiovasc Interv*. 2012; 5(7): 741-51. doi: 10.1016/j.jcin.2012.03.021
12. van Wandelen C, Cohen SA. Using quaternary high-performance liquid chromatography eluent systems for separating 6-aminoquinolyl-N-hydroxysuccinimidyl carbamate-derivatized amino acid mixtures. *J Chromatography A*. 1997; 763 (Iss 1-2): 11-22. doi: 10.1016/S0021-9673(96)00891-6
13. Hladovec J. Circulating endothelial cells as a sign of vessel wall lesions. *Physiol Bohemoslov*. 1978; 27(2): 140-4. PMID: 149316

УДК 611.018.74+616.12-089.819.5

# ЭНДОТЕЛИАЛЬНАЯ ДИСФУНКЦИЯ И ПУТИ ЕЕ ПРОФИЛАКТИКИ ПРИ ПРОВЕДЕНИИ РЕНТГЕНЭНДОВАСКУЛЯРНЫХ ПРОЦЕДУР ПО РЕКАНАЛИЗАЦИИ КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ

Аксенов Е. В.

**Резюме.** Работа посвящена исследованию маркеров эндотелиальной дисфункции и методов ее профилактики при проведении рентгенэндоваскулярной коронарной ангиопластики и стентирования у пациентов с ишемической болезнью сердца.

В исследование вошло 120 пациентов (104 мужчины и 52 женщины), которым на базе отдела рентген-хирургических методов диагностики и лечения заболеваний сердца и сосудов Национального института сердечно-сосудистой хирургии имени Н. Н. Амосова НАМН Украины проводилась чрескожная транслюминальная коронарная ангиопластика и стентирование по поводу стабильной или нестабильной стенокардии. Возраст обследованных составил  $66,96 \pm 1,81$  лет.

Все пациенты были разделены на две группы без учета гендерных отличий: в первой группе была использована модифицированная методика профилактики и лечения эндотелиальной дисфункции, (42 пациента), во II (контрольной группе, 78 пациентов) – использовалась рутинная терапия.

Модифицированная методика, которая использовалась у пациентов I группы, включала следующие положения: назначение пациентам розувастатина в дозе 10 мг в сутки в течение 12 недель; L-аргинина в дозе 7 г 3 раза в день в течение 4 недель; внутривенные инфузии витамина C в дозе 3 г за час до проведения рентгенэндоваскулярной процедуры.

Кроме рутинной регистрации показателей клинического состояния пациентов, целевое обследование включало определение функционального состояния эндотелия (уровень нитратов в плазме и эритроцитах, содержание L-аргинина, количество десквамированных эндотелиоцитов в плазме крови).

Полученные данные показали, что эндотелиальная дисфункция играет значительную роль в развитии коронарных осложнений эндоваскулярных вмешательств (спазм, тромбоз и рестеноз коронарных артерий), а проведение интервенционных вмешательств у подобного контингента пациентов связано с более высоким риском коронарных осложнений. Использование модифицированной методики профилактики и лечения эндотелиальной дисфункции способствовало восстановлению функционального состояния эндотелия и увеличению эндотелий-зависимой вазодилатации и дилатации на введение нитратов.

**Ключевые слова:** дисфункция эндотелия, реканализация, коронарные артерии.

UDC 611.018.74+616.12-089.819.5

## Endothelial Dysfunction and Ways of its Prevention during Percutaneous Coronary Interventions by Recanalization of Coronary Arteries

Аксенов Е. В.

**Abstract.** The work presents the study of endothelial dysfunction and its prophylaxis during percutaneous coronary interventions in patients with coronary artery disease.

*The purpose of this work* was to investigate the level of markers of endothelial dysfunction and its methods of prevention in radiographic and vascular coronary angioplasty and stenting in patients with coronary artery disease.

*Material and methods.* The study included 120 people who did not have gender differences. These people underwent percutaneous transluminal coronary angioplasty and stenting for stable or unstable angina in the department of X-ray-surgical methods of diagnostic and treatment of heart and vascular diseases of the Amosov National Institute of Cardiovascular Surgery National Academy of Medical Sciences of Ukraine. The age of the examined was  $66.96 \pm 1.81$  years, average weight was  $86.5 \pm 1.44$  (from 67 to 102 kg). They had no statistically significant differences of the level of coronary arteries disease, the degree of angina pectoris and the type of performed diagnostic or treatment interventions ( $p > 0.05$ ). The frequency of the apparent mortification of pathologies was unchanged in both groups ( $p > 0.1$ ).

*Results and discussion.* All patients were divided into two groups: the first group included 42 patients who had a modified method of prevention and treatment of endothelial dysfunction was used, and the second (control group) had 78 patients who used routine therapy.

The modified method used for the patients of group I, included the following provisions: administration of rosuvastatin at a dose of 10 mg per day for 12 weeks to patients, administration of L-arginine at a dose of 7 g 3 times a day for 4 weeks, prescription of vitamin C infusion at a dose of 3 g per hour before the endovascular procedure.

In addition to routine recording of the clinical status of patients, the target examination included the determination of the functional state of the endothelium (level of nitrates in plasma and erythrocytes, L-arginine concentration, the number of desquamated endotheliocytes in the blood plasma).

*Conclusion.* The findings showed that endothelial dysfunction plays a significant role in the development of coronary complications of endovascular diagnostic and treatment interventions (spasm, thrombosis and coronary artery restenosis), and interventional interventions in such a cohort of patients is associated with a higher risk of coronary complications. The use of a modified method of prevention and treatment of endothelial dysfunction contributed to the restoration of the functional state of the endothelium and an increase in endothelium-dependent vasodilation and dilatation on the introduction of nitrates.

**Keywords:** endothelial dysfunction, recanalization, coronary artery.

*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 24.05.2019 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування



DOI: 10.26693/jmbs04.05.109

УДК 616.12–008.–331–1–018.26–078

Аль-Травнех Е. В., Тихонова Т. М., Лысенко Н. В.

## ГЛИПИКАН-4 – БИОМАРКЕР КАРДИОВАСКУЛЯРНОГО РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ЭССЕНЦИАЛЬНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

Харьковский национальный университет им. В. Н. Каразина, Украина

elen.al.trawneh@gmail.com

Цель работы – изучить влияние глипикана-4 на развитие кардиоваскулярного ремоделирования у пациентов с эссенциальной артериальной гипертензией.

Обследовано 56 пациентов с артериальной гипертензией II стадии и 2-й степени, которые были разделены на две группы. К 1-ой группе были отнесены пациенты (n=27) с артериальной гипертензией и гипертрофией миокарда левого желудочка. 2-ую группу (n=29) составили пациенты с артериальной гипертензией без гипертрофии миокарда левого желудочка. Контрольная группа (n=20) была сопоставима по возрасту и полу.

Установлены изменения содержания глипикана-4 в сыворотке крови у пациентов обследованных групп. Выявлено повышение уровня глипикана-4 у пациентов 1-ой группы в сравнении с таковым у пациентов 2-ой группы и контролем ( $p<0,05$ ). У обследуемых лиц с артериальной гипертензией и гипертрофией миокарда левого желудочка установлены также положительные корреляционные связи между показателями глипикана-4 в сыворотке крови и индексом инсулинорезистентности (Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance, HOMA-IR) ( $r=0,52$ ;  $p<0,001$ ), тощакковой гликемией ( $r=0,48$ ;  $p<0,05$ ), индексом массы тела ( $r=0,42$ ;  $p<0,05$ ), уровнем гликозилированного гемоглобина ( $r=0,57$ ;  $p<0,01$ ) и содержанием общего холестерина в крови ( $r=0,46$ ;  $p<0,05$ ). У пациентов 1-й группы доказана положительная корреляционная взаимосвязь между уровнем глипикана-4 и массой миокарда левого желудочка ( $r=0,52$ ;  $p<0,001$ ), индексом массы миокарда левого желудочка ( $r=0,48$ ;  $p<0,001$ ), толщиной интима-медиа общей сонной артерии ( $r=0,46$ ;  $p<0,05$ ).

Выявленное у пациентов с артериальной гипертензией и гипертрофией миокарда левого желудочка достоверно значимое повышение глипикана-4 в сыворотке крови свидетельствует о влиянии данного гормона не только на липидный обмен, но и о его участии в развитии структурно-функциональных изменений миокарда и сосудистой стенки.

С учетом данных о плейотропных эффектах глипикана-4 на течение артериальной гипертензии при изменении его содержание в сыворотке крови целесообразно проведение дальнейших исследований в этом направлении.

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, глипикан-4, кардиоваскулярное ремоделирование.

**Связь работы с научными программами, планами, темами.** Данное исследование является инициативным.

**Введение.** Несмотря на достижения в изучении артериальной гипертензии, данное заболевание остается одним из приоритетных направлений проводимых исследований. Указанное обусловлено прежде всего тем, что эссенциальная артериальная гипертензия (АГ) является одним из ведущих факторов риска (ФР) сердечно-сосудистых заболеваний и смертности [1]. Наличие АГ удваивает риск возникновения ишемической болезни сердца и более чем втрое увеличивает риск развития хронической сердечной недостаточности и инсульта [2]. У пациентов с высоким артериальным давлением (АД) часто имеют место нарушения структуры и функции миокарда: гипертрофия миокарда левого желудочка (ГЛЖ), систолическая и диастолическая дисфункция миокарда. ГЛЖ – важный независимый ФР не только общей и сердечно-сосудистой смертности, но и внезапной сердечной смерти [3].

Самым ранним изменением в гипертоническом сердце является увеличение миоцитов с расширением их поперечного диаметра, которое трудно оценить с помощью рутинной микроскопии. В дальнейшем увеличение ядер и самих клеток становится частично нерегулярным, появляются смежные миоциты разного размера, утратившие миофибриллы, и развивается интерстициальный фиброз [4, 5].

Известно, что прогрессирование ремоделирования ЛЖ и формирование ГЛЖ происходит под воздействием огромного количества факторов,

среди которых можно выделить основные, гемодинамические и негемодинамические. В последние время внимание обращено к негемодинамическим факторам, к которым следует отнести гормоны жировой ткани.

На сегодняшний день получены доказательства о влиянии некоторых гормонов жировой ткани на углеводный и липидный обмен, их способности противодействовать развитию инсулинорезистентности на ранних этапах [6]. В исследованиях последних лет установлено, что жировая ткань вырабатывает адипокин – глипикан-4, концентрация которого в сыворотке крови изменяется в зависимости от наличия патологических состояний, в частности, АГ [7]. Известно, что у человека глипикан-4 экспрессируется в подкожной жировой ткани в большей мере чем в висцеральной жировой ткани [8]. Доказаны сильные корреляционные связи глипикана-4 с ИМТ. В исследовании Ussar S. и соавторов (2012) было обнаружено, что глипикан-4 усиливает сигнал инсулина путем прямого взаимодействия на его рецептор [9]. В экспериментальном исследовании избыточная экспрессия глипикана-4 или добавление рекомбинантного глипикана-4, способствовало улучшению передачи сигнала инсулина в культивируемых адипоцитах, тогда как снижение концентрации глипикана-4, сопровождалось снижением фосфорилирования рецептора инсулина и последующей передачи сигнала. В адипоцитах, глипикан-4 играет важную роль для дифференциации адипоцитов [10]. В другом экспериментальном исследовании было установлено, что глипикан-4 принимает непосредственное участие в активации Wnt сигнальных путей, которые связаны с ростом кардиомиоцитов как в эмбриональном периоде, так и взрослых особей [11]. Однако влияние глипикана-4 на формирование структурно-функциональных изменений миокарда и сосудистой стенки при АГ остается открытым и требует дальнейшего изучения.

**Цель исследования** – изучить влияние глипикана-4 на развитие кардиоваскулярного ремоделирования у пациентов с АГ.

**Материал, методы и организация исследований.** Обследовано 56 пациентов с АГ II стадии и 2-й степени (25 мужчин и 31 женщина). Средний возраст пациентов составил  $49,8 \pm 5,4$  года. Пациенты разделены на группы: 1-я группа (n=27) пациенты с АГ и гипертрофией миокарда ЛЖ; 2-я группа (n=29) пациенты с АГ без гипертрофии миокарда ЛЖ. Контрольная группа (n=20), представленная практически здоровыми лицами, была сопоставима по возрасту и полу.

Проведенные исследования полностью соответствуют законодательству Украины и отвечают

принципам Хельсинкской декларации прав человека, Конвенции Союза Европы относительно прав человека и биомедицины (подтверждено заключением комиссии по биоэтике, протокол № 3, 2006 г). Со всеми участниками исследования было подписано "Информированное согласие" на проведение исследования, и приняты все меры для обеспечения анонимности пациентов.

Критериями исключения являлись тяжелые соматические заболевания: почечная, печеночная, сердечная, дыхательная недостаточность, указания в анамнезе на наличие инсульта, инфаркта, онкологических заболеваний, сахарный диабет (СД) 1 и 2 типа, ожирение, нарушения функции щитовидной железы, первичная семейная гиперхолестеринемия, симптоматические АГ, беременность.

Диагностику АГ проводили согласно рекомендациям Европейского общества по АГ и Европейского общества кардиологов (ESH/ESC, 2013), а также Украинской ассоциации кардиологов по профилактике и лечению АГ (2013). Проводили антропометрические измерения с расчетом ИМТ.

Гликемию натощак (ГН) определяли глюкозо-оксидантным методом. Уровень гликозилированного гемоглобина (HbA1c) в цельной крови проводили с использованием тест-системы фирмы «Реагент» (Украина). Концентрацию инсулина в сыворотке крови определяли иммуноферментным методом с использованием наборов DRG (США).

Индекс инсулинорезистентности (HOMA-IR) рассчитывали по формуле:  $HOMA-IR = \text{инсулин (мкЕД/мл)} \times \text{глюкоза натощак (ммоль/л)} / 22,5$ . При индексе  $HOMA-IR > 2,77$  пациентов считали инсулинрезистентными.

Исследование липидного обмена: содержание общего холестерина (ОХ) в сыворотке крови, липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), триглицеридов (ТГ) определяли энзиматическим колориметрическим методом с использованием наборов «Human» (Германия). Содержание холестерина липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) определяли по формуле Friedewald W.T.:  $ХС\ ЛПНП (ммоль/л) = ОХ - (ХСЛПВП + ТГ / 2,22)$ .

Уровень глипикана-4 в сыворотке крови определяли иммуноферментным методом с использованием набора MyBiosource (США).

Структурно-функциональные параметры сердца определяли методом эхокардиографии с использованием диагностической системы «Phillips IU» (США) датчиком с частотой 2,25–3 МГц в М (одномерная эхокардиография) и В (двухмерная эхокардиография) режимах согласно рекомендациям Американского общества эхокардиографии (2015) с определением размеров толщины межжелудочковой перегородки (ТМЖП), задней стенки

левого желудочка (ТЗСЛЖ) в конце диастолы, конечного диастолического размера (КДР), фракционного выброса (ФВ) ЛЖ. Оценивали, конечно-систолический объем (КСО), конечно-диастолический объем (КДО). Массу миокарда ЛЖ (ММЛЖ) рассчитывали по формуле Devereux R. B. (1986), индекс ММЛЖ (ИММЛЖ) определяли как отношение ММЛЖ к площади поверхности тела Brown D. W. (2000).

Оценку структурно-функционального состояния сосудов проводили дуплексным сканированием с применением двухмерной эхокардиографии и ультразвуковой доплерографии для исследования толщины комплекса интима-медиа общих сонных артерий (ТИМ ОСА) с помощью ультразвуковой диагностической системы «Phillips IU», с линейным датчиком с частотой не менее 7 МГц.

Статистическая обработка полученных данных проводилась с помощью пакета статистических программ Statistica 8.0 (StatSoft Inc., США), Microsoft Office Excel 2007. Для всех видов анализа различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

#### Результаты исследования и их обсуждение.

ИМТ в пределах 18,5-24,9 кг/м<sup>2</sup> установлен у 25 пациентов 1-й группы и у 17 пациентов 2-й группы. У остальных пациентов в обеих группах ИМТ был в пределах 25-29,9 кг/м<sup>2</sup>, что указывает на наличие избыточной массы тела.

Согласно дизайну проведения исследования показатели эхокардиографии 1-й группы характеризовались развитием гипертрофии миокарда левого желудочка (ГЛЖ). У пациентов 2-й группы и группы контроля, достоверных различий между структурными показателями миокарда не установлено, хотя наблюдалась тенденция ( $0,001 < p < 0,05$ ) к их увеличению в группе пациентов с АГ без ГЛЖ (табл. 1).

Не установлено достоверных различий в показателях ФВ между группами наблюдения, но отмечается достоверное увеличение данного показателя у пациентов с АГ и ГЛЖ по сравнению с группой контроля ( $p < 0,05$ ) (табл. 1).

Как у больных с АГ и ГЛЖ, так и в группе пациентов с АГ без ГЛЖ, изменения в сосудистой стенке проявлялись значимым увеличением ТИМ ОСА по сравнению с данным показателем у лиц группы контроля (0,87 мм, 0,79 мм и 0,65 мм соответственно,  $p < 0,05$ ). Такой результат можно объяснить, активацией медиаторов ренин-ангиотензин-альдостероновой (РААС) системы, которые воздействуют на эндотелий с последующим утолщением интимы-медиа [12].

Несмотря на референсные значения результатов определения показателей углеводного обмена,

**Таблица 1** – Структурно-функциональные показатели миокарда у обследованных групп пациентов

| Показатели                                 | АГ+ГЛЖ<br>n=27              | АГ<br>n=29  | Контрольная<br>группа<br>n=20 |
|--------------------------------------------|-----------------------------|-------------|-------------------------------|
| Фаза систолы ЛП, см                        | 3,25±0,05 <sup>*/**</sup>   | 2,82±0,09   | 2,79±0,09                     |
| КДО, см <sup>3</sup>                       | 135,24±1,1 <sup>*/**</sup>  | 131,24±1,1  | 129,1±1,1                     |
| КСО, см <sup>3</sup>                       | 56,2±0,8 <sup>*/**</sup>    | 48,1±0,4    | 47,4±0,3                      |
| КДР, см <sup>3</sup>                       | 5,16±0,04 <sup>*/**</sup>   | 4,85±0,04   | 4,62±0,02                     |
| Фракция выброса (ФВ), %                    | 63,6±0,44 <sup>*</sup>      | 61,4±0,72   | 60,4±0,84                     |
| Масса миокарда ЛЖ, г                       | 223,46±4,29 <sup>*/**</sup> | 153,37±3,75 | 132,61±4,04                   |
| Индекс массы миокарда ЛЖ, г/м <sup>2</sup> | 116,6±1,46 <sup>*/**</sup>  | 91,6±0,06   | 82,4±0,04                     |

**Примечания:** \* –  $p < 0,05$  – достоверность различий в сравнении с группой контроля; \*\* –  $p < 0,05$  – достоверность различий в сравнении с пациентами с АГ без ГЛЖ.

выявлено статистически значимое повышение уровней ГН и HbA<sub>1c</sub> у пациентов 1-й и 2-й групп в сравнении с таковыми у лиц группы контроля ( $p < 0,05$ ). В то же время достоверных различий показателей ГН и HbA<sub>1c</sub> у больных 1-й и 2-й групп установлено не было. Аналогичная тенденция определена также относительно уровня инсулина в крови и значения НОМА-IR (табл. 2).

**Таблица 2** – Показатели углеводного обмена в группах обследованных пациентов

| Показатели            | АГ + ГЛЖ<br>n=27         | АГ<br>n=29               | Контрольная<br>группа<br>n=20 |
|-----------------------|--------------------------|--------------------------|-------------------------------|
| ГН, (ммоль/л)         | 6,1±2,85 <sup>###</sup>  | 5,59 ± 1,14 <sup>#</sup> | 4,26 ± 0,14                   |
| HbA <sub>1c</sub> (%) | 6,5 ± 0,5 <sup>###</sup> | 5,82 ± 0,02 <sup>#</sup> | 4,6 ± 0,03                    |
| Инсулин, мкЕд/мл      | 8,9±5,6 <sup>###</sup>   | 7,8±5,8 <sup>#</sup>     | 5,57±2,2                      |
| НОМА-IR               | 2,68±2,4 <sup>###</sup>  | 2,12±2,6 <sup>#</sup>    | 1,64±0,54                     |

**Примечания:** # –  $p < 0,05$  – достоверность различий в сравнении с группой контроля; ### –  $p < 0,05$  – достоверность различий в сравнении с пациентами с АГ без ГЛЖ.

В группе пациентов с АГ и ГЛЖ выявлено достоверное повышение НОМА-IR по сравнению с пациентами 2-й группы (табл. 2), что следует связать с наличием избыточной массы тела у большинства пациентов 1-ой группы.

Согласно дизайна настоящего исследования, у пациентов с АГ и ГЛЖ оценивались также показатели липидного спектра крови и проводилось их

сравнение с аналогичными у практически здоровых лиц и у пациентов АГ без ГЛЖ.

На основании сравнительного анализа показателей липидного обмена выявлены статистически значимые нарушения липидного спектра крови у пациентов 1-й группы по сравнению с больными АГ без ГЛЖ. Так показатели общего холестерина (ОХС) у пациентов с АГ и ГЛЖ были достоверно выше, чем в группе сравнения и группе контроля ( $6,23 \pm 1,08$  ммоль/л,  $5,82 \pm 1,03$  ммоль/л и  $5,4 \pm 1,06$  ммоль/л соответственно,  $p < 0,05$ ).

В то же время, пациенты АГ без ГЛЖ имели достоверно более высокие уровни липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), чем лица контрольной группы ( $4,12 \pm 0,06$  ммоль/л и  $3,16 \pm 0,04$  ммоль/л соответственно;  $p < 0,05$ ).

Триглицеридемия у пациентов 1-й группы достоверно превышала аналогичный показатель у пациентов с АГ без ГЛЖ и у лиц группы контроля ( $2,26 \pm 0,09$  ммоль/л,  $2,11 \pm 1,05$  ммоль/л и  $1,8 \pm 0,08$  ммоль/л соответственно,  $p < 0,05$ ). Содержание холестерина липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) в крови были достоверно снижены у пациентов 1-й группы по сравнению с группой контроля ( $0,98 \pm 0,21$  ммоль/л и  $1,4 \pm 0,04$  ммоль/л соответственно,  $p < 0,05$ ). Высокие показатели, характеризующие прогрессирование атерогенной дислипидемии у больных с АГ и ГЛЖ указывают на патологическое воздействие активации РААС [13].

При определении концентрации глипикана-4 в сыворотке крови у обследованных пациентов установлено достоверное повышение уровня глипикана-4 в 1-й группе пациентов в сравнении с контролем и пациентами 2-й группы ( $p < 0,05$ ) (табл. 3).

У пациентов 1-й группы установлена положительная корреляционная взаимосвязь глипикана-4 с ИМТ ( $r = 0,48$ ;  $p < 0,05$ ), ГН ( $r = 0,48$ ;  $p < 0,05$ ),  $HbA_{1c}$  ( $r = 0,57$ ;  $p < 0,01$ ), НОМА-IR ( $r = 0,52$ ;  $p < 0,05$ ) и ОХС ( $r = 0,46$ ;  $p < 0,05$ ), что подтверждает его компенсаторную экспрессию в адипоцитах на фоне актива-

**Таблица 3** – Показатели глипикана-4 у пациентов обследованных групп

| Показатели           | АГ+ ГЛЖ<br>n=27      | АГ<br>n=29     | Контрольная<br>группа<br>n=20 |
|----------------------|----------------------|----------------|-------------------------------|
|                      | 1                    | 2              | 3                             |
| Глипикан-4,<br>нг/мл | $7,82 \pm 1,4^{###}$ | $6,85 \pm 1,2$ | $6,45 \pm 1,2$                |

**Примечания:** # –  $p < 0,05$  разница достоверности между пациентами 1-й группы и контрольной группой;  
## –  $p < 0,05$  разница достоверности между пациентами 1-й и 2-й группы.

ции РААС [10]. Полученные данные согласуются с исследованием, в котором установлено, что циркулирующий глипикан-4 положительно коррелирует с повышением ИМТ и инсулинорезистентностью [9].

Выявлены положительные корреляционные связи содержания глипикана-4 в сыворотке крови с ММЛЖ ( $r = 0,52$ ;  $p < 0,001$ ), ИММЛЖ ( $r = 0,48$ ;  $p < 0,001$ ) и ТИМ ОСА ( $r = 0,46$ ;  $p < 0,05$ ), что подтверждает установленные в экспериментальных и клинических исследованиях данные об участии данного адипокина в регуляции сигнальных путей между кардиомиоцитами [11].

**Выводы.** Доказано, что у пациентов с АГ и ГЛЖ наблюдается повышение глипикана-4 в сыворотке крови.

Установлены взаимосвязи повышения показателей глипикана-4 с развитием ГЛЖ и утолщением ТИМ ОСА у пациентов с АГ, что подтверждает его участие в процессах развития и прогрессирования кардиоваскулярного ремоделирования.

**Перспективы дальнейших исследований** связаны с изучением изменений концентрации глипикана-4 в сыворотке крови у пациентов с АГ для уточнения патогенетических механизмов кардиоваскулярного ремоделирования и усовершенствования терапевтической тактики в комплексном лечении АГ.

## References

1. Lip GYH, Felmeden DC, Li7Saw7Hee FL, Beevers DG. Hypertensive heart disease. A complex syndrome or a hypertensive 'cardiomyopathy'? *Eur Heart J*. 2000; 21: 1653765.
2. Kannel WB. Blood pressure as a cardiovascular risk factor. *Engl J Med*. 1990; 322: 1571-6. PMID: 8622248
3. Kannel WB. Prevalence and natural history of electrocardio7graph7 ic left ventricular hypertrophy. *Am J Med*. 1983; 75(3A): 4-11. PMID: 6226193. DOI: 10.1016/0002-9343(83)90111-0
4. Kaplan NM. Systemic Hypertension: Mechanisms and Diagnosis. In: *Heart Disease: Textbook of Cardiovascular Medicine*. Eds by Braunwald E, Zipes D, Libby P. W.B. Saunders Company; 2001: 941771.
5. Schocn FJ. Systemic, (left7sided) hypertensive heart disease. In *Pathologic Basis of Disease*. Eds by Cotran RS, Kumar V, Robbins SL. W.B. Saunders Company Philadelphia; 1994; 54172.
6. Milewicz A, Kuliczowska-Plaksej J, Lenarcik-Kabza A, Trzmiel-Bira A, Hirnle L, Zaleska-Dorobisz U, et al. Serum glypican-4 levels and its association with cardiovascular risk predictor in women with polycystic ovary syndrome and healthy controls -- pilot study. *Endocrine Abstracts*. 2015; 37: OC11.2 | DOI: 10.1530/endoabs.37.OC11.2
7. Oda E. Metabolic syndrome: its history, mechanisms, and limitations. *Acta Diabetol*. 2012; 49(2): 89–95. PMID: 21720880. DOI: 10.1007/s00592-011-0309-6



8. Yoo HJ, Hwang SY, Cho GJ, Hong HC, Choi HY, Hwang TG, et al. Association of glypican-4 with body fat distribution, insulin resistance, and nonalcoholic Fatty liver disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013; 98: 2897–901. doi: 10.1210/jc.2012-4297
9. Ussar S, Bezy O, Blüher M, Kahn CR. Glypican-4 enhances insulin signaling via interaction with the insulin receptor and serves as a novel adipokine. *Diabetes.* 2012; 61(9): 2289–98. PMID: 22751693. PMCID: PMC3425403. DOI: 10.2337/db11-1395
10. Marinou K, Christodoulides C, Antoniadou C, Koutsilieris M. Wnt signaling in cardiovascular physiology. *Trends Endocrinology and Metabolism.* 2012; 23(12): 628-36. PMID: 22902904. DOI: 10.1016/j.tem.2012.06.001
11. Strate I, Tessadori F, Bakkers J. Glypican4 promotes cardiac specification and differentiation by attenuating canonical Wnt and Bmp signaling. *Development.* 2015; 142(10): 1767–76. PMID: 25968312. DOI: 10.1242/dev.113894
12. Jia G, Aroor AR, Hill MA, Sowers JR. Role of Renin-Angiotensin-Aldosterone System Activation in Promoting Cardiovascular Fibrosis and Stiffness. *Hypertension.* 2018; 72(3): 537-48. PMID: 29987104. PMCID: PMC6202147. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.11065
13. Goodfriend TL, Egan B, Stepniakowski K, Ball DL. Relationships among plasma aldosterone, high-density lipoprotein cholesterol, and insulin in humans. *Hypertension.* 1995; 25: 30-6. PMID: 7843750. DOI: 10.1161/01.hyp.25.1.30

УДК 616.12–008.–331–1–018.26–078

# **ГЛІПІКАН-4 БІОМАРКЕР КАРДІОВАСКУЛЯРНОГО РЕМОДЕЛЮВАННЯ У ПАЦІЄНТІВ З ЕСЕНЦІАЛЬНОЮ АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ**

**Аль-Травнех О. В., Тихонова Т. М., Лисенко Н. В.**

**Резюме.** Мета роботи – вивчити вплив гліпікану-4 на розвиток кардіоваскулярного ремоделювання у пацієнтів з есенціальною артеріальною гіпертензією.

Обстежено 56 пацієнтів з артеріальною гіпертензією II стадії і 2-го ступеня, які були розділені на дві групи. До 1-ї групи були віднесені пацієнти (n=27) з артеріальною гіпертензією і гіпертрофією міокарда лівого шлуночка. 2-у групу (n=29) склали пацієнти з артеріальною гіпертензією без гіпертрофії міокарда лівого шлуночка. Контрольна група складала 20 здорових осіб.

Встановлено зміни вмісту гліпікану-4 в сироватці крові у пацієнтів обстежених груп. Виявлено підвищення рівня гліпікану-4 у пацієнтів 1-ї групи в порівнянні з таким у пацієнтів 2-ї групи і контролем (p<0,05). У обстежуваних осіб з артеріальною гіпертензією і гіпертрофією міокарда лівого шлуночка встановлено також позитивні кореляційні зв'язки між показниками гліпікану-4 в сироватці крові та індексом інсулінорезистентності (Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance, HOMA-IR) (r = 0,52; p <0,001), тощакової глікемії (r = 0,48; p <0,05), ІМТ (r = 0,42; p <0,05), рівнем глікозильованого гемоглобіну (r = 0,57; p <0,01) та вмістом загального холестерину в крові (r = 0,46; p <0,05). У пацієнтів 1-ї групи доведений позитивний кореляційний взаємозв'язок між рівнем гліпікану-4 і масою міокарда лівого шлуночка (r = 0,52; p <0,001), індексом маси міокарда лівого шлуночка (r = 0,48; p <0,001), товщиною інтими-медіа загальної сонної артерії (r = 0,46; p <0,05).

Виявлене у пацієнтів з артеріальною гіпертензією і гіпертрофією міокарда лівого шлуночка достовірно значуще підвищення гліпікану-4 в сироватці крові свідчить про вплив даного гормону не тільки на ліпідний обмін, а й про його участь у розвитку структурно-функціональних змін міокарда та судинної стінки. З урахуванням отриманих плеiotропних ефектів гліпікану-4 на перебіг артеріальної гіпертензії при зміні його рівнів у сироватці крові, доцільно проведення подальших досліджень в цьому напрямку.

**Ключові слова:** артеріальна гіпертензія, гліпікан-4, кардіоваскулярне ремоделювання.

UDC 616.12–008.–331–1–018.26–078

# **Glypican-4 – Biomarker of Cardiovascular Remodeling in Patients with Essential Arterial Hypertension**

**Al-Trawneh O. V., Tykhonova T. M., Lysenko N. V.**

**Abstract.** The purpose of the work was to study the effect of glypican-4 on the development of cardiovascular remodeling in patients with essential arterial hypertension.

**Material and methods.** The study involved 56 patients with hypertension stage II and the 2nd degree (25 men and 31 women). The average age of patients was 49.8±5.4 years. The patients were divided into groups: group 1 (n = 27) included patients with hypertension and left ventricular myocardial hypertrophy; group 2 (n = 29) had patients with arterial hypertension without left ventricular myocardial hypertrophy. The control group (n = 20) was represented by practically healthy individuals comparable in age and sex. All the surveyed patients signed information consent to participate in the study.

The exclusion criteria were severe somatic diseases: renal, hepatic, cardiac, respiratory failure, indications of a history of stroke, heart attack, cancer, diabetes mellitus type 1 and 2, obesity, thyroid dysfunction, primary familial hypercholesterolemia, symptomatic arterial hypertension, pregnancy.

*Results and discussion.* Diagnosis of hypertension was carried out according to the recommendations of the European Society of Hypertension and the European Society of Cardiology (ESH / ESC, 2013), as well as the Ukrainian Association of Cardiologists on the prevention and treatment of hypertension (2013).

Changes in the content of glypican-4 in the serum of patients of the examined groups were established. An increase in the level of glypican-4 in patients of the 1st group compared with that in patients of the 2nd group and controls ( $p < 0.05$ ) was detected. In the examined individuals with arterial hypertension and left ventricular myocardial hypertrophy, positive correlation links were also established between serum glypican-4 and insulin resistance index ( $r = 0.52$ ;  $p < 0.001$ ), lean glycemia ( $r = 0.48$ ;  $p < 0.05$ ), BMI ( $r = 0.42$ ;  $p < 0.05$ ), the level of glycosylated hemoglobin ( $r = 0.57$ ;  $p < 0.01$ ) and the total blood cholesterol ( $r = 0.46$ ;  $p < 0.05$ ). Patients of the 1st group demonstrated a positive correlation relationship between the level of glypican-4 and the left ventricular myocardium mass ( $r = 0.52$ ;  $p < 0.001$ ), the left ventricular myocardial mass index ( $r = 0.48$ ;  $p < 0.001$ ), the thickness of the intima-media of the common carotid artery ( $r = 0.46$ ;  $p < 0.05$ ).

*Conclusions.* A significant increase in glypican-4 in serum revealed in patients with arterial hypertension and left ventricular myocardial hypertrophy indicates the effect of this hormone not only on lipid metabolism, but also on its participation in the development of structural and functional changes in the myocardium and vascular wall. Taking into account the data on the pleiotropic effects of glypican-4 on the course of hypertension when changing its content in serum, it is advisable to conduct further research in this direction.

**Keywords:** arterial hypertension, glypican-4, cardiovascular remodeling.

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

Стаття надійшла 07.06.2019 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs04.05.115

УДК 616.12-008.46-085.616.379-008.64:575.191

Гасанов Ю. Ч., Рудик Ю. С., Меденцева О. О.

## ПЕРСОНІФІКОВАНА ПРОГНОСТИЧНА ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ МЕТОПРОЛОЛУ СУКЦИНАТУ В КОМПЛЕКСНОМУ ЛІКУВАННІ ПАЦІЄНТІВ З СЕРЦЕВОЮ НЕДОСТАТНІСТЮ ТА ОЖИРІННЯМ

ДУ «Національний інститут терапії ім. Л. Т. Малої НАМНУ»,  
Харків, Україна

gasanov\_yura@rambler.ru

Наріжним каменем сучасної медицини загалом, терапії та кардіології зокрема, стає проблема коморбідної патології, однією з найрозповсюдженіших з яких є поєднання серцевої недостатності, як частого і тяжкого ускладнення багатьох серцево-судинних хвороб, із ожирінням, яке в сучасних умовах урбанізації суспільства стрімко набирає поширеності. Застосування бета-адреноблокаторів, зокрема, метопролола сукцинату, є одним із основних фармакотерапевтичних підходів до лікування серцевої недостатності. Проте, питання його ефективності за наявності у пацієнта ожиріння вивчено недостатньо, а аспект персоніфікації, урахування під час фармакотерапії індивідуальних особливостей пацієнта часто не враховується. З метою персоніфікації прогностичної оцінки ефективності метопрололу сукцинату в комплексному лікуванні пацієнтів із серцевою недостатністю та ожирінням проведено дослідження за участю 127 пацієнтів із серцевою недостатністю II–III стадій у віці 32–87 (61 [57; 65]) років, 93 чоловіки і 34 жінки. Основну групу склали 73 пацієнти з ожирінням 1 ступеню та вище, групу порівняння – 54 хворих без ожиріння, в групу контролю була залучена практично 21 здорова особа. Обстеження включало визначення толерантності до фізичного навантаження, якості життя, центральної гемодинаміки, варіабельності серцевого ритму, сироваткового рівня інсуліну та NT-proBNP, поліморфізму G1846A гена CYP2D6. Метопролола сукцинат призначали за стандартною схемою із титруванням дози кожні 2 тижні з 12,5 мг до 100-200 мг. Розроблені методи персоніфікації фармакотерапії метопролола сукцинатом пацієнтів з ожирінням та серцевою недостатністю: прогностичний протокол на основі послідовного аналізу Вальда, який дозволяє передбачити ефективність препарату, та дискримінантні моделі, які дають можливість об'єктивізувати критерії визначення максимальної початкової, максимальної кінцевої доз, а також оцінити доцільність подальшого покровоного збільшення дози. Величини показників

передбачуваної цінності в усіх розроблених прогностичних засобах є прийнятними для клінічного застосування.

**Ключові слова:** хронічна серцева недостатність, індекс маси тіла, фармакотерапія, бета-блокатор, метопролола сукцинат, генетика.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Дослідження проводилося на базі ДУ «Національний інститут терапії ім. Л. Т. Малої» НАМН України на базі відділу клінічної фармакології та фармакогенетики неінфекційних захворювань в рамках науково-дослідних робіт: «Встановити особливості застосування β-адреноблокаторів в лікуванні хворих з серцевою недостатністю (СН) в поєднанні з цукровим діабетом (ЦД) 2 типу на основі вивчення поліморфізму генів β-адренорецепторів» (№ державної реєстрації 0110U001061, термін виконання 2012–2015 рр.); та «Розробити методи профілактики несприятливого перебігу хронічної серцевої недостатності з урахуванням фармако-генетичного профілю хворих та супутньої патології» (№ державної реєстрації 0116U003038, термін виконання 2015–2018 рр.).

**Вступ.** Глобальною проблемою сучасної медицини загалом, терапії та кардіології зокрема, стає коморбідність патології, однією з найрозповсюдженіших з яких є поєднання серцевої недостатності (СН), частого і тяжкого ускладнення багатьох серцево-судинних хвороб, із ожирінням, яке в сучасних умовах стрімко набирає поширеності [1, 2].

За даними досліджень європейських країн, показник поширеності СН неухильно прогресує і становить серед дорослого населення від 1,5 до 5,5% та зростає пропорційно до віку, а в осіб віком понад 70 років цей показник сягає 10–15%. Смертність від прогресування СН можна порівняти зі смертністю від злоякісних новоутворень: приблизно 60% пацієнтів помирає протягом перших 5 років після постановки діагнозу. Нині частота раптової смерті серед причин летальних наслідків хворих із

застійною СН коливається від 45 до 90%, тому задача зниження рівня смертності населення від СН стає однією з першочергових в таких умовах [3, 4].

Не зважаючи на тривалу і дуже пильну увагу світової кардіологічної спільноти до розробки патогенетичного лікування хронічної СН (ХСН), постійне удосконалення стандартів лікування, віддалений прогноз для цієї категорії хворих залишається несприятливим, а якість їх життя – незадовільною.

Доведений фактор ризику розвитку СН – ожиріння. На сучасному рівні жирова тканина розглядається як орган, що продукує цілу низку речовин, гормонів, прозапальних цитокінів тощо, які впливають на перебіг патологічних процесів, патофізіологічно пов'язаних з ХСН, поширеність якої при ожирінні значно вища, ніж у пацієнтів з нормальним індексом маси тіла (ІМТ). Результати численних епідеміологічних досліджень свідчать про те, що підвищення серцевого викиду при ожирінні фізіологічно пов'язано із задоволенням метаболічних потреб жирової тканини, при збереженні колишньої частоти серцевих скорочень за рахунок поступового зростання об'єму циркулюючої крові, прогресуючого наростання ригідності лівого шлуночка (ЛШ), тиску заклинювання в легеневих капілярах і кінцево-діастолічного тиску ЛШ [5, 6]. Наростають процеси кардіального фіброзу під впливом підвищених рівнів кортизолу та альдостерону з поступовим зростанням жорсткості міокарду ЛШ і формуванням ХСН. Підтвердженням тому є достовірне покращення ФВ внаслідок баріатричних втручань, проведених на групі пацієнтів з ХСН на тлі ожиріння з ІМТ понад 40,0 кг/м<sup>2</sup> у порівнянні з контрольною групою [7, 8].

Аналіз зрізового обстеження популяції пацієнтів із ХСН будь-якої етіології в Україні (2789 хворих) показав, що надмірну масу тіла та ожиріння зафіксовано у 85,6% обстежених, що безумовно підтверджує тісний патофізіологічний зв'язок цих нозологій, їх ймовірну роль у формуванні патологічних процесів, взаємно обтяжуючих перебіг один одного. У багатьох країнах світу, в тому числі і в Україні, загальна кількість пацієнтів з надмірною вагою перевищує 50% [9, 10, 11].

Ця тенденція характерна і у світі: упродовж останніх 20–25 років в європейських країнах, США та Канаді поширеність СН постійно зростає, в тому числі і за рахунок зростання середньої тривалості життя пацієнтів з СН. Останнє пов'язують, насамперед, із впровадженням у практику сучасних, заснованих на доказових даних, стандартів її лікування. Дослідження, завершені на сьогодні, визначили, що призначення бета-адреноблокаторів (БАБ) у комплексному лікуванні СН достовірно знижує смертність цих хворих (насамперед, раптової – до

56%), збільшує фракцію викиду (ФВ) ЛШ, призводить до зниження функціонального класу (ФК) серцевої недостатності та кратності госпіталізацій таких пацієнтів [12, 13].

Існуючі на даний момент настанови до базисних груп у лікуванні СН відносять бета-адреноблокатори, інгібітори ангіотензинперетворюючого фермента (АПФ) та антагоністи мінералокортикоїдних рецепторів (МР). Вони мають найвищий клас рекомендацій та рівня доказовості [14, 15].

Найцікавішу за своїми фармакологічними ефектами групу препаратів являють БАБ, адже наведено незаперечні докази того, що вони подовжують тривалість життя, що є найголовнішим завданням стратегії лікування у майбутньому. Це пов'язано із тим, що їх дія на організм пацієнта з СН в значній мірі обумовлена усуненням патогенетичних механізмів формування СН. Хоча ефективність БАБ підтверджена в багатоцентрових контрольованих дослідженнях, проведених відповідно до методології доказової медицини, проблема безпеки та переносимості при здійсненні фармакотерапії даними лікарськими засобами далека від розв'язання [16].

Для дослідження обраний метопролол сукцинат завдяки його ліпофільності, кардіоселективності, відсутності внутрішньої симпатоміметичної активності, а також наявності пролонгованої форми, що дозволяє одноразовий прийом препарату на добу. Також у відомому дослідженні MERIT-HF (1999) показано здатність цього препарату чинити опір прогресуванню СН до термінальної стадії у всіх когортах пацієнтів від II до IV функціональних класів СН і водночас зниження рівня смертності внаслідок погіршення перебігу СН, який виділяється на фоні інших БАБ і сягає 49% [12].

Таким чином, застосування БАБ, зокрема, метопролола сукцинату, є одним із найперспективніших фармакотерапевтичних підходів до лікування серцевої недостатності. Проте, його ефективність при наявності у пацієнта ожиріння вивчена недостатньо, а питання персоніфікації, урахування під час фармакотерапії індивідуальних особливостей пацієнта взагалі залишається відкритим.

**Мета дослідження** – персоніфікація алгоритмів застосування метопролола сукцинату у комплексній фармакотерапії пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю та ожирінням.

**Матеріал та методи дослідження.** Проспективне рандомізоване контрольоване дослідження проведено на базі ДУ «Національний Інститут Терапії ім. Л. Т. Малої Національної Академії Медичних Наук України».

У дослідження було включено 127 осіб з ХСН II–III стадій 1–4 ФК за NYHA у віці 32–87 (61 [57; 65])



років, з них 93 чоловіки і 34 жінки. Основну групу склали 73 пацієнти з ожирінням 1 ступеню та вище, групу порівняння – 54 хворих без ожиріння, в контрольну групу була залучена 21 практично здорова особа.

Критерії включення: вік понад 18 років; наявність ХСН II-III стадії ішемічного походження із синусовим ритмом та прогресуючою дисфункцією лівого шлуночка, що потребує призначення та титрування дози БАБ та відсутність станів, що можуть викривити результати.

Діагноз ХСН встановлювали згідно з Рекомендаціями з діагностики та лікування хронічної серцевої недостатності Асоціації кардіологів України (2012 р.), ожиріння згідно з класифікації Всесвітньої організації охорони здоров'я (World Health Organization) з розрахунком індексу маси тіла (ІМТ) за формулою:  $IMT = (маса\ тіла\ (кг)) / (зріст\ (м))^2$ .

Клінічні характеристики ознак надана бальною оцінкою згідно шкали оцінки клінічних симптомів (ШОКС). Тolerантність до фізичного навантаження оцінювали тестом 6-хвилинної ходьби. В якості психосоціальних показників використовували результати анкетування за Мінесотським опитувальником.

Гемодинаміку досліджували доплер- і ехокардіографічним методом («Vivid 3», General Electric, США). Визначали: кінцево-діастолічний розмір лівого шлуночка (КДР ЛШ), товщину задньої стінки лівого шлуночка (ТЗСЛШ), товщину міжшлуночкової перетинки (ТМШП), кінцево-систолический розмір лівого шлуночка (КСР ЛШ), діаметри лівого передсердя (ДЛП), правого шлуночка (ДПШ), правого передсердя (ДПП), максимальну швидкість раннього (Е) та пізнього (А) діастолічного наповнення, фракцію викиду лівого шлуночка (ФВ ЛШ); розраховували масу міокарда лівого шлуночка (ММЛШ).

Визначали рівень: інсуліну та NT-proBNP в сироватці крові використовуючи імуноферментний метод (набір реактивів Insulin ELISA (DRG Instruments GmbH, Німеччина) та «NTproBNP-ИФА-БЕСТ» (Вектор-Бест, Росія). Вміст глюкози визначали за допомогою глюкозоксидазного метода (реактиви «СпайнЛаб», Україна) на біохімічному аналізаторі CHEM-7 (Erba Diagnostics Mannheim GmbH, Німеччина). Інсулінорезистентність характеризували за допомогою індекса HOMA-IR =  $глюкоза\ (ммоль/л) \times інсулін\ (мкОд/мл) / 22,5$ .

Поліморфізм G1846A гену CYP2D6 визначали методом полімеразної ланцюгової реакції в реальному часі використовуючи набір реактивів «G1846A гена CYP2D6\_4 rs 3892097» виробник «Синтол» (Росія). Апельну дискримінацію та ампліфікацію проводили детекцією продуктів полімеразної ланцюгової реакції в реальному часі «CFX96 Touch» (BioRad Laboratories Pte.Ltd., Сінгапур).

Метопролола сукцинат титрували стандартно – кожні 2 тижні з 12,5 мг до 100–200 мг. Оцінювалися такі контрольні точки (КТ): КТ1 – перед початком титрування метопролола сукцинату; КТ2 – через рік терапії препаратом у максимально переносимій дозі. Також пацієнти отримували іАПФ, блокатори рецепторів до ангіотензину II, антагоністи альдостерону, петльові та тіазидні діуретики – як базисні засоби в терапії ХСН.

Проведена оцінка характеру розподілу показників візуальним методом та застосуванням критерію Шапіро-Уїлка (Shapiro-Wilk W test) яка виявила, що він істотно відрізняється від нормального; це спонукало в подальшому користуватися засобами непараметричної статистики.

При аналізі кількісних показників задля характеристики центральної закономірності та варіабельності ознак у групах обстежених осіб обчислювали медіану (Me) та міжквартильний інтервал. Комплексну оцінку даних виконано за допомогою факторного аналізу методом головних компонент з подальшою варимакс-ротацією факторних осей [17]. Розраховували наступні показники діагностичної цінності: чутливість (відношення істинно позитивних (ІП) до суми істинно позитивних та помилково негативних (ПН) результатів), специфічність (відношення істинно негативних (ІН) до суми істинно негативних та помилково позитивних (ПП) результатів), позитивну передбачувальну цінність (ППЦ, відношення істинно позитивних (ІП) до суми істинно позитивних та ПП результатів), негативну передбачувальну цінність (НПЦ) – відношення ІН до суми ІН та ПН.

Порівняльний аналіз у групах розподілу окремих клінічних критеріїв із застосуванням послідовного аналізу Вальда А. у модифікації Гублера Є. В. дозволив визначити діагностичну цінність, прогностичне значення і силу впливу факторів на розходження показників клінічних груп і прогностичні коефіцієнти. Основними критеріями для оцінки прогностичної значимості окремих клінічних ознак були: сила впливу фактора та його інформативність, що визначалися за стандартною методикою. Математичні моделі побудовано із застосуванням канонічного дискримінантного аналізу. У всіх статистичних розрахунках пороговою величиною рівня значимості р обрано 0,05.

Ведення банку даних дослідження, базові розрахунки похідних показників, частотну характеристику ознак, побудову діаграм проводили за допомогою програмного забезпечення Microsoft Excel 2010, усі обчислення здійснювали засобами Statsoft Statistica 8.0.

Усі досліді проводили у відповідності до Конвенції Ради Європи «Про захист прав людини і людської гідності в зв'язку з застосуванням досягнень біології та медицини: Конвенція про права

людини та біомедицину (ETS № 164)» від 04.04.1997 р., і Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації (2008 р.). Проведення дослідження схвалено комісією з біоетики ДУ «Національний інститут терапії імені Л. Т. Малої НАМН України» (протокол № 16 від 16 грудня 2013 р.). Кожен пацієнт підписував інформовану згоду на участь у дослідженні і вжиті всі заходи для забезпечення анонімності пацієнтів.

#### Результати дослідження та їх обговорення.

Для інтегральної оцінки клінічних, генетичних, ехокардіографічних, біохімічних показників, даних варіабельності серцевого ритму та якості життя, а також результатів лікування пацієнтів з ожирінням і ХСН із застосуванням метопрололу сукцинату здійснено логіко-статистичний аналіз отриманих даних, як підґрунтя розробки новітніх діагностичних і лікувальних заходів. З цією метою для стратифікації ризику за 24 клінічними ознаками розраховані показники інформативності та їх прогностичного значення.

Комплексну оцінку з метою пошуку множинних взаємозв'язків між змінними в масиві всіх наявних даних проведено методом факторного аналізу, який дозволив виокремити групи показників, отриманих в результаті обстеження пацієнтів з ХСН на фоні ожиріння в динаміці лікування метопролола сукцинатом, та оцінити їх питому вагу в патогенезі та розвитку цієї поєднаної патології. До аналізу було включено показники, на підставі взаємозв'язків між якими виділено 4 фактори, що у сукупності пояснювали варіативність емпіричних даних: фактор 1 (43,0%), фактор 2 (33,8%), фактор 3 (12,6%), фактор 4 (10,5%). Аналіз цих даних свідчить, що серед перемінних мали місце певні констеляції – 76,8% усіх коливань і змін, які спостерігалися в емпіричних даних, обумовлені дією перших двох факторів. Фактори 3 та 4 у меншій мірі впливали на варіативність показників. Враховуючи спектр показників, які навантажують кожний із факторів, фактору 1 було надано назву «клініко-гемодинамічний фактор», фактор 2 отримав назву «антропомідемографічний фактор». Таким чином, в результаті проведеного факторного аналізу встановлено два основні фактори, спільною дією яких пояснюється 76,8% варіативності показників у пацієнтів з ожирінням та ХСН, оцінка за якими з високим ступенем достовірності відрізняли групи пацієнтів з ожирінням і нормальною масою тіла [18].

На основі послідовного аналізу Вальда був розроблений прогностичний протокол, що надає нові можливості прогнозування ефективності застосування метопролола сукцинату у пацієнтів з ожирінням та ХСН [19]. Структурно він має вигляд таблиці, яка включає ознаки та відповідні їм прогностичні коефіцієнти і шкалу оцінки результату прогнозування. За кожною клінічною ознакою визначають її наявність чи відсутність, а відповідні

прогностичні коефіцієнти додають. За досягнення порогової суми коефіцієнтів з використанням шкали визначають групу ризику недостатньої ефективності лікування: високий, невизначений, або низький. При визначенні останнього для подальшої персоніфікації фармакотерапії розроблені дискримінантні моделі, які дозволили об'єктивізувати критерії визначення доз метопролола сукцинату у пацієнтів з ожирінням та ХСН – визначення максимальної початкової, максимально можливої дози, а також оцінити доцільність її подальшого покрокового збільшення [19]. Формула дискримінантної функції визначення максимальної для початку титрування дози:

$$PI_{(до 50)} = (1,26 \times X1) - (0,66 \times X2) + (0,84 \times X3) + (22,67 \times X4) - (0,04 \times X5) - (3,58 \times X6) + (0,01 \times X7) + (5,94 \times X8) - 199,6;$$

$$PI_{(понад 50)} = (1,24 \times X1) - (0,68 \times X2) + (0,76 \times X3) + (23,21 \times X4) - (0,08 \times X5) - (3,60 \times X6) + (0,02 \times X7) + (5,43 \times X8) - 199,2;$$

де  $PI$  – величина прогностичного індексу (у. о.), що оцінює необхідність збільшення дози метопролола сукцинату;  $X1$  – вік пацієнта, років;  $X2$  – тривалість анамнезу серцевої недостатності, років;  $X3$  – ІМТ;  $X4$  – КДР ЛШ;  $X5$  – КСР ЛШ;  $X6$  – ФВ ЛШ;  $X7$  – NT-proBNP;  $X8$  – поліморфізм гену CYP2D6 (1 – G1846G, 2 – G1846A). Якщо  $PI_{(до 50)} < PI_{(понад 50)}$ , встановлюють високу (>95%) вірогідність доцільності початку титрування дози метопролола сукцинату з 50 мг і більше на добу. Якщо  $PI_{(до 50)} > PI_{(понад 50)}$  – роблять заключення про доцільність варіювання його початкової дози в межах до 50 мг на добу.

Друге питання, розв'язання якого переслідували під час аналізу, було прогнозування максимальної переносимої дози метопролола сукцинату, яка має бути досягнута в комплексній фармакотерапії ХСН у пацієнтів з ожирінням.

Розроблено наступні формули канонічних дискримінантних функцій:

$$PI_{(до 150)} = (1,26 \times X1) - (0,64 \times X2) + (0,81 \times X3) + (0,06 \times X4) + (22,97 \times X5) - (0,05 \times X6) - (3,62 \times X7) + (0,01 \times X8) + (6,94 \times X9) - 201,5;$$

$$PI_{(понад 150)} = (1,25 \times X1) - (0,68 \times X2) + (0,79 \times X3) + (0,06 \times X4) + (22,99 \times X5) - (0,06 \times X6) - (3,59 \times X7) + (0,02 \times X8) + (5,61 \times X9) - 198,4;$$

де  $PI$  – величина прогностичного індексу (у. о.), що оцінює необхідність збільшення дози метопролола сукцинату;  $X1$  – вік пацієнта, років;  $X2$  – тривалість анамнезу серцевої недостатності, років;  $X3$  – ІМТ;  $X4$  – дистанція в тесті з 6-хвилинною ходьбою;  $X5$  – КДР ЛШ;  $X6$  – КСР ЛШ;  $X7$  – ФВ ЛШ;  $X8$  – NT-proBNP;  $X9$  – поліморфізм гену CYP2D6 (1 – G1846G, 2 – G1846A). Якщо  $PI_{(до 150)} < PI_{(понад 150)}$ ,

встановлюють високу (>95%) вірогідність доцільності збільшення дози метопролола сукцинату 150 мг і більше на добу. Якщо  $PI_{(до\ 150)} > PI_{(понад\ 150)}$  – роблять заключення про варіювання його дози в межах до 150 мг на добу.

Трете питання, на розв'язання якого було спрямовано дискримінантний аналіз, – прогнозування подальшої можливості титрування дози метопролола сукцинату у лікуванні пацієнтів з ожирінням та ХСН:

$$PI_{(достатня)} = (1,26 \times X1) - (0,66 \times X2) + (0,83 \times X3) + (23,04 \times X4) - (0,05 \times X5) - (3,55 \times X6) + (5,75 \times X7) - 199,4;$$

$$PI_{(можлива)} = (1,23 \times X1) - (0,69 \times X2) + (0,75 \times X3) + (22,92 \times X4) - (0,08 \times X5) - (3,65 \times X6) + (5,52 \times X7) - 199,1;$$

де  $PI$  – величина прогностичного індексу (у. о.), що оцінює необхідність збільшення дози метопролола сукцинату;  $X1$  – вік пацієнта, років;  $X2$  – тривалість анамнезу серцевої недостатності, років;  $X3$  – ІМТ;  $X4$  – КДР ЛШ;  $X5$  – КСР ЛШ;  $X6$  – ФВ ЛШ;  $X7$  – поліморфізм гену CYP2D6 (1 – G1846G, 2 – G1846A). Якщо  $PI_{(достатньо)} < PI_{(збільшити)}$ , встановлюють високу (>95%) вірогідність доцільності збільшення дози метопролола сукцинату протягом лікування. Якщо  $PI_{(достатньо)} > PI_{(збільшити)}$  – роблять заключення про досягнення цільової дози препарату.

В динаміці однорічного спостереження оцінено фактичну прогностичну потужність усіх розроблених засобів у комплексному лікуванні пацієнтів з ожирінням та ХСН.

Так, із застосуванням прогностичного протоколу оцінки прогнозу успішності застосування метопролола сукцинату у лікуванні пацієнтів з ожирінням та ХСН [19] оцінка параметрів прогностичної цінності протоколу показала наступні значення: чутливості – 93,5%, специфічності – 81,7%, позитивної передбачувальної цінності – 82,4%, негативної передбачувальної цінності – 94,3%.

Таким чином, застосування математичних моделей продемонструвало наступні результати в аспекті клінічної діагностичної ефективності.

У моделі прогнозування максимально можливої дози метопролола сукцинату для початку тера-

пії серцевої недостатності у пацієнтів з ожирінням [19] величини показників прогностичної цінності були наступними: чутливість – 62,5%, специфічність – 97,1%, позитивної передбачувальної цінності – 83,3%, негативної передбачувальної цінності – 91,7%.

У моделі прогнозування максимально переносимої дози метопролола сукцинату, яка має бути досягнута в комплексній фармакотерапії СН у пацієнтів з ожирінням [19], показники прогностичної ефективності становили: чутливість – 96,0%, специфічність – 93,1%, позитивної передбачувальної цінності – 77,4%, негативної передбачувальної цінності – 99,0%.

У моделі прогнозування подальшої можливості титрування дози метопролола сукцинату у лікуванні пацієнтів з ожирінням та серцевою недостатністю [19] оцінені величини показників прогностичної цінності були наступними: чутливість – 87,5%, специфічність – 88,4%, позитивної передбачувальної цінності – 51,9%, негативної передбачувальної цінності – 98,0%.

### Висновки

1. Розроблений алгоритм та математичні моделі персоналізованого призначення метопролола сукцинату на основі оцінки клініко-патогенетичних складових, що обумовлюють варіабельність відповіді на лікування бета-блокатором у хворих з СН зі зниженою фракцією викиду та ожирінням (ІМТ, поліморфізм 1846G/A гена CYP2D6, КДР та КСР ЛШ, ФВ ЛШ, рівень NT-proBNP, дистанція тесту 6-хвилинної ходи, тривалість анамнезу серцевої недостатності), дозволяють оптимізувати ефективність та переносимість застосування метопролола сукцинату у цієї категорії пацієнтів.
2. Величини показників передбачувальної цінності в усіх розроблених прогностичних засобах є прийнятними для клінічного застосування.

**Перспективою подальших досліджень** стане продовження динамічного спостереження за обстеженим контингентом пацієнтів зі зрізовою оцінкою розроблених засобів для оцінки ефективності метопролола сукцинату в комплексному лікуванні пацієнтів із ХСН та ожирінням.

### References

1. Agra RM, Gago-Dominguez M, Paradela-Dobarro B, Torres-Español M, Alvarez L, Fernandez-Trasancos A, et al. Obesity-related genetic determinants of heart failure prognosis. *Cardiovasc Drugs Ther.* 2019 Jun 17. PMID: 31209632. doi: 10.1007/s10557-019-06888-8
2. Carbone S, Lavie CJ, Arena R. Obesity and heart failure: focus on the obesity paradox. *Mayo Clin Proc.* 2017; 92(2): 266–79. PMID: 28109619. DOI: 10.1016/j.mayocp.2016.11.001
3. Horbas IM. Vysokiy sertsevo-sudynnyi ryzyk naselennya Ukrainy: vyrok chy tochka vidliku [High cardiovascular risk of the population of Ukraine: a verdict or a reference point]. *Lvivskyi klinichnyi visnyk.* 2013; 3: 45–8. [Ukrainian] doi: 10.25040/lkv2013.03.045
4. Rogers C, Bush N. Heart Failure: pathophysiology, diagnosis, medical treatment guidelines, and nursing management. *Nurs Clin North Am.* 2015; 50(4): 787–99. PMID: 26596665. DOI: 10.1016/j.cnur.2015.07.012

5. Kolomytseva IM, Volkov DYе, Lopin DO, Yabluchanskyi MI. Funktsionalnyi klas khronichnoi sertsevoi nedostatnosti ta parametry elektrokardiostymulyatoriv u rannomu pislyaimplantatsynomu periodi [Functional Class of Chronic Heart Failure and Pacing Parameters in the Early Post-Implantation Period]. *Odeskyi medychnyi zhurnal*. 2015; 3: 39–41. [Ukrainian]
6. Netyazhenko VZ, Bidzilya PP. Funktsionalnyi stan miokarda pry khronichnyi sertsevyi nedostatnosti iz suputnim ozhyrinnyam [Functional state of myocardium in chronic heart failure with concomitant obesity]. *Patolohiya*. 2014; 1: 8–11. [Ukrainian]
7. Vest AR, Heneghan HM, Agarwal S, Schauer PR, Young JB. Bariatric surgery and cardiovascular outcomes: a systematic review. *Heart*. 2012; 98(24): 1763–77. PMID: 23077152. DOI: 10.1136/heartjnl-2012-301778
8. Vest AR, Wu Y, Hachamovitch R, Young JB, Cho L. The heart failure overweight/obesity survival paradox: the missing sex link. *JACC Heart Fail*. 2015; 3(11): 917–26. PMID: 26454846. DOI:10.1016/j.jchf.2015.06.009
9. Voronkov LH. Patsiyent iz KhSN v Ukraini: analiz usiyeyi populyatsiyi patsiyentiv, obstezhenykh u ramkakh pershoho natsionalnoho zrizovoho doslidzhennya UNIVERS [Patient with chronic heart failure in Ukraine: analysis of the entire population of patients examined in the framework of the first national study UNIVERS]. *Sertseva nedostatnist*. 2012; 1: 8–13. [Ukrainian]
10. Fadyeyenko HD, Zaprovalna OYe. Rol ozhyrinnya ta tsukrovoho diabetu 2 typu u vynykenni aterotrombotychnoho ryzyku pry ishemichnyi khvorobi sertsya [The role of obesity and type 2 diabetes in the onset of atherothrombotic risk in coronary heart disease]. *Ukrainskyi terapevtychnyi zhurnal*. 2014; 3–4. [Ukrainian]
11. Rudyk YuS, Oparin OL, Ovcharenko IE. Porivnyannya prohnostychnykh vlastyvostey pokaznykiv variabelnosti sertsevoho rytmu u patsiyentiv pislya hostroho infarktu miokarda [Comparison of prognostic properties of cardiac rhythm variability in patients after acute myocardial infarction]. *Systemy obrobky informatsiyi. Nevyznachenist vymiryuvan: naukovy, normatyvni, prykladni ta metodychni aspekty*. 2007; 6(64): 80–1. [Ukrainian]
12. Voronkov LH, Amosova KM, Bahriy AE, ta in. Rekomendatsiyi z diahnostryky ta likuvannya khronichnoi sertsevoi nedostatnosti [Recommendations for the diagnosis and treatment of chronic heart failure]. *Sertseva nedostatnist*. 2012; 3: 60–96. [Ukrainian]
13. Tashchuk VK, Polyanska OS, Hulaha OI. Novi pidkhody do diahnostryky ta likuvannya sertsevoi nedostatnosti [New approaches to the diagnosis and treatment of heart failure]. *Bukovynskyi medychnyi visnyk*. 2014; 18(2): 159–61. [Ukrainian]
14. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE Jr, Drazner MH, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2013; 62(16): e147–e239. PMID: 23747642. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.05.019
15. Çavuşoğlu Y, Altay H, Ekmekçi A, Eren M, Küçükoğlu MS, Nalbantgil S, et al. Practical approaches for the treatment of chronic heart failure: Frequently asked questions, overlooked points and controversial issues in current clinical practice. *Anatol J Cardiol*. 2015; 15(2): 1–60. PMID: 26574641. DOI: 10.5152/AnatolJCardiol.2015.6767
16. Vdovychenko VI, Kulchytskyi VV. Mizhmedykamentozna konkurentsia yak odna z prychyn neefektyvnosti ta pobichnoi diyi likiv [Intermediatic competition as one of the causes of inefficiency and side effects of drugs]. *Hepatolohiya*. 2015; 2: 6–15. [Ukrainian]
17. Lang TA, Sesik M. *Kak opisyyvat statistiku v meditsine* [How to describe statistics in medicine]. Per s angl. Ed by VP Leonov. M: Prakticheskaya meditsina; 2011. 480 p. [Russian]
18. Hasanov YuCh. Kliniko-patohenetychni aspekty uspishnosti zastosuvannya metoprololu suksynatu u likuvanni patsiyentiv z khronichnoyu sertsevoyu nedostatnistyu na foni ozhyrinnya [Clinical and pathogenetic aspects of the success of metoprolol succinate in the treatment of patients with chronic heart failure on the background of obesity]. *Ekspyrymentalna i klinichna medytsyna*. 2018; 4: 32–8. [Ukrainian]
19. Hasanov YuCh, Bondar TM, Chenchik TO. Prohnostychni aspekty uspishnosti zastosuvannya metoprololu suksynatu u likuvanni patsiyentiv z khronichnoyu sertsevoyu nedostatnistyu na foni ozhyrinnya [Prognostic aspects of the success of metoprolol succinate in the treatment of patients with chronic heart failure on the background of obesity]. *Medytsyna sohodni i zavtra*. 2018; 1: 37–45. [Ukrainian]

УДК 616.12-008.46-085.616.379-008.64:575.191

# **ПЕРСОНІФІЦІРОВАНА ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ МЕТОПРОЛОЛА СУКЦИНАТА В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТОВ С СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТЧНОСТЬЮ И ОЖИРЕНИЕМ**

**Гасанов Ю. Ч., Рудик Ю. С., Меденцева О. О.**

**Резюме.** Краеугольным камнем современной медицины в целом, терапии и кардиологии в частности, становится проблема коморбидной патологии, одной из самых распространенных из которых является сочетание сердечной недостаточности, частого и тяжелого осложнения многих сердечно-сосудистых болезней, с ожирением, которое в современных условиях урбанизации общества стремительно набирает распространенность. Применение бета-адреноблокаторов, в частности, метопролола сукцината, является одним из самых перспективных фармакотерапевтических подходов к лечению сердечной



недостаточности. Однако вопрос его эффективности при наличии у пациента ожирения изучен недостаточно, а аспект персонификации, учета при фармакотерапии индивидуальных особенностей пациента вообще зачастую и вовсе не освещается. С целью персонификации прогностической оценки эффективности метопролола сукцината в комплексном лечении пациентов с сердечной недостаточностью и ожирением проведение проспективное исследование с участием 127 пациентов обоих полов с сердечной недостаточностью II–III стадий в возрасте 32–87 (61 [57; 65]) лет, 93 мужчины и 34 женщины. Основную группу составили 73 пациента с ожирением I степени и выше, группу сравнения 54 больных без ожирения, в группу контроля привлечён 21 практически здоровый человек. Обследование включало определение толерантности к физической нагрузке, качества жизни, центральной гемодинамики, вариабельности сердечного ритма, сывороточного уровня инсулина и NT-proBNP, полиморфизма G1846A гена CYP2D6\*4. Метопролола сукцинат назначали по стандартной схеме с титрованием дозы каждые 2 недели с 12,5 мг до 100–200 мг. Разработаны средства персонификации фармакотерапии метопролола сукцинатом пациентов с ожирением и сердечной недостаточностью прогностический протокол на основе последовательного анализа Вальда, который позволяет предсказать эффективность препарата, и дискриминантные модели, позволяющие объективизировать критерии определения максимальной начальной, максимальной конечной доз, а также оценить целесообразность дальнейшего пошагового увеличения дозы. Величины показателей предсказывающей ценности во всех разработанных прогностических средствах приемлемы для клинического применения.

**Ключевые слова:** хроническая сердечная недостаточность, ожирение, лечение, бета-блокатор, метопролол сукцинат, генетика.

UDC 616.12-008.46-085.616.379-008.64: 575.191

# **Personalized Prognostic Evaluation of the Effectiveness of Metoprolol Succinate in the Complex Treatment of Patients with Heart Failure and Obesity**

**Hasanov Yu. Ch., Rudik Yu. S., Medentseva O. O.**

**Abstract.** The cornerstone of modern medicine in general, therapy and cardiology in particular, is the problem of comorbid pathology. The most common of it is the combination of heart failure which is a frequent and severe complication of many cardiovascular diseases, and obesity, which is rapidly spreading in modern society. The use of beta-blockers, in particular, metoprolol succinate, is one of the most promising pharmacotherapeutic approaches to the treatment of heart failure. However, the question of its effectiveness in the presence of obesity in a patient is not well understood, and the aspect of personification, taking into account the individual characteristics for the pharmacotherapy of a patient is generally open.

*The purpose of the study* was to personify algorithms for using metoprolol succinate in complex pharmacotherapy in patients with chronic heart failure and obesity.

*Material and methods.* In order to personalize the prognostic evaluation of the effectiveness of metoprolol succinate in the complex treatment of patients with heart failure and obesity, we performed a prospective study involving 127 patients of both genders with heart failure of the 2<sup>nd</sup>–3<sup>rd</sup> stages aged 32–87 (61 [57; 65]) years, 93 men and 34 women.

*Results and discussion.* The main group consisted of 73 patients with obesity of the 1<sup>st</sup> degree and above; the comparison group included 54 patients without obesity; there were also 21 practically healthy volunteers. The survey included determination of exercise tolerance, quality of life, central hemodynamics, heart rate variability, serum insulin levels and NT-proBNP, G1846A polymorphism of the CYP2D6\*4 gene. Metoprolol succinate was administered according to a standard regimen with the dose titration every 2 weeks with 12.5 mg up to 100–200 mg. We developed a prognostic protocol based on Wald's sequential analysis by means of personifying pharmacotherapy with metoprolol succinate in patients with obesity and heart failure. This protocol can predict the effectiveness of the drug, and discriminant models that allow objectifying the criteria for determining the maximum initial, maximum final dose, and also assess the feasibility of further incremental dose increase. The values of the predictive value indicators in all developed prognostic tools are acceptable for clinical use.

The prospect of further research should be in continuation of the dynamic observation of the examined patients with a cross-sectional assessment of the developed means for assessing the effectiveness of metoprolol succinate in the complex treatment of patients with chronic heart failure and obesity.

**Keywords:** chronic heart failure, obesity, treatment, beta blocker, metoprolol succinate, genetics.

*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 01.06.2019 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs04.05.122

УДК 616-057:669.013(477.64) "2009/2018"

Доценко С. Я.<sup>1</sup>, Афанасьєв А. В.<sup>1</sup>, Данюк І. О.<sup>1</sup>,  
Тягла В. М.<sup>1</sup>, Бородавко Л. І.<sup>2</sup>

## ПРОФЕСІЙНА ЗАХВОРЮВАНІСТЬ НА ПІДПРИЄМСТВАХ ГІРНИЧО-МЕТАЛУРГІЙНОЇ ГАЛУЗІ ЗАПОРІЖЖЯ З 2009 ПО 2018 РОКИ

<sup>1</sup>Запорізький державний медичний університет, Україна

<sup>2</sup>Університетська клініка ЗДМУ, Запоріжжя, Україна

daniuk.inna.alex@gmail.com

За даними розповсюдженості професійних захворювань у робітників гірничої та металургійної галузі м. Запоріжжя за останні десять років відзначено нерівномірність професійних захворювань в окремі роки, як по різних підприємствах виробництва, так і по нозологічним формам захворювання. Найбільша кількість професійних захворювань зареєстрована на підприємствах галузі в період з 2011 по 2014 роки – 297 хворих, найменша – з 2015 по 2018 роки – 174. Серед промислових підприємств найбільша кількість професійних захворювань була на виробництвах «Запорізький алюмінієвий комбінат», «Запорізький залізорудний комбінат», «Запоріжсталь», «Дніпроспецсталь», «Феросплавний завод». Найбільша кількість зареєстрованих професійних захворювань спостерігалась на «Запорізькому алюмінієвому комбінаті», де в період з 2009 по 2013 рік було виявлено 184 нових випадки професійних захворювань. Друге місце за рівнем ПЗ посів «Запорізький залізорудний комбінат». В структурі професійних захворювань на першому місці переважали хвороби, зумовлені впливом високих концентрацій промислового пилу. Так, на ХОЗЛ (пиловий бронхіт) та пневмоконіози припадало 330 випадків професійних захворювань, що склало 56,9% від загальної кількості хворих. Друге місце в структурі професійних захворювань посіла вібраційна хвороба – 90 випадків (15,3%). За даними аналізу в окремих галузях промисловості, перше місце з професійних захворювань зайняла кольорова металургія. На підприємствах «Запорізький алюмінієвий комбінат» та «Титано-магнієвий комбінат» було зареєстровано 212 випадків професійних захворювань (36,5% всіх професійних захворювань по галузі). На третьому місці по кількості професійних захворювань розташувались підприємства чорної металургії: на заводах «Запоріжсталь» та «Дніпроспецсталь» зафіксовано 189 випадків професійних захворювань (32,5% всіх постраждалих від професійних захворювань). Та-

ким чином, проведений аналіз професійних захворювань в період з 2009 по 2018 роки на 11 промислових підприємствах гірничо-металургійної галузі м. Запоріжжя показав високий рівень професійних захворювань, що становив 83,8% захворюваності всіх професійних захворювань по Запорізькій області.

**Ключові слова:** професійні захворювання, поширення професійних хвороб, гірничо-металургійна промисловість.

**Вступ.** В Україні проблема збереження здоров'я працюючих набула особливої гостроти за останні 10–12 років, що пов'язано зі старінням промислового устаткування, недосконалістю промислових технологій, відсутністю належного захисного обладнання, порушенням правил техніки безпеки на робочому місці, а також зниженням ефективності системи медичного обслуговування працюючого населення [1, 2].

У Запорізькій області в шкідливих умовах праці в 2009 році працювало 107502 робітника, а в 2018 – 123821, що складало приблизно 32–34% всіх працюючих. Причому, в гірничо-металургійному комплексі цей процент був один із найбільших і складав від 44 до 60% працюючих у шкідливих умовах [3].

**Мета дослідження:** вивчити розповсюдження та динаміку розвитку професійних захворювань (ПЗ) у робітників гірничо-металургійної галузі м. Запоріжжя протягом 2009–2018 років.

**Матеріал та методи дослідження.** До дослідження були включені щорічні звіти, аналітичні довідки профпатологічної служби Запорізької області, відділення профпатології КУ «Запорізької обласної клінічної лікарні ЗОР» і Обласного управління Держпраці. Статистичну обробку даних проводили за допомогою комп'ютерної програми StatSoft Statistica v6.0.

**Результати дослідження.** За останні 10 років на підприємствах гірничо-металургійного комплексу

більшість ПЗ припадало на вікову категорію від 42 до 57 років (середній вік  $49,5 \pm 3,7$  років), при стажі роботи від 9 до 18 років (середній стаж  $12,5 \pm 2,9$  років). В той же час в інших галузях виробництва (машинобудування, будівництво, сільське господарство) ці показники значно відрізнялись від попередніх, де середній вік склав  $55,4 \pm 4,1$  роки, а стаж був відповідно –  $15,6 \pm 3,4$  роки.

Як видно із **таблиці 1**, найбільша кількість ПЗ зареєстрована на підприємствах галузі в період з 2011 по 2014 роки – 297 хворих, найменша – з 2015 по 2018 роки – 174 постраждалих, за виключенням «Запорізького алюмінієвого комбінату». Серед промислових підприємств найбільша кількість ПЗ була на виробництвах «Запорізький алюмінієвий комбінат», «Запорізький залізорудний комбінат», «Запоріжсталь», «Дніпроспецсталь», «Феросплавний завод».

Найбільша кількість зареєстрованих ПЗ спостерігалась на «Запорізькому алюмінієвому комбінаті», де в період з 2009 по 2013 рік було виявлено 184 нових випадки ПЗ. Друге місце за рівнем ПЗ посів «Запорізький залізорудний комбінат», де ПЗ розподілялась практично рівномірно по всім рокам. Втім вона була навіть нижчою, ніж на інших подібних підприємствах України.

Наступні місця за рівнем професійної захворюваності посіли підприємства чорної металургії – «Запоріжсталь», «Дніпроспецсталь», «Феросплавний завод», в яких випадки ПЗ починаючи з 2011 по 2018 роки розподілялись рівномірно і були значно більшими ніж в 2009–2010 роках. Структура професійних захворювань приведена в **таблиці 2**. На першому місці в структурі професійних захворювань були ПЗ, зумовлені впливом високих концентрацій промислового пилу. Так, на ХОЗЛ (пиловий бронхіт) та пневмокониози припадало 330 випадків ПЗ, що склало 56,9% від загальної кількості хворих. Найбільш поширені вони були на підприємствах «Запорізький алюмінієвий комбінат», «Запорізький залізорудний комбінат», заводі «Запоріжсталь», «Дніпроспецсталь», «Феросплавний завод». На вказаних підприємствах вміст промислового пилу, на окремих ділянках виробництва, перевищував гранично допустимі концентрації на 30–40%.

Друге місце в структурі ПЗ посіла вібраційна хвороба (ВХ) – 90 випадків (15,3% всіх ПЗ). Найбільше постраждалих на ВХ реєструвалось на «Запорізькому залізорудному комбінаті», де при видобуванні залізної руди широко застосовуються знаряддя праці, які генерують вібрацію. Далі по частоті ПЗ розташувались: нейросенсорна приглухуватість – 55 випадків, або 9,48% всіх ПЗ, захворювання периферичної нервової системи

(радікулопатії та вегето-сенсорна полінейропатія) – 43 постраждалих, що склало 7,4% всіх ПЗ та хронічна інтоксикація фтором – 45 випадків (7,7%).

Слід відзначити, що випадки нейросенсорної приглухуватості, захворювання периферичної нервової системи, деформуючий артрит однаково часто зустрічались на всіх підприємствах галузі. В той же час, всі випадки хронічної інтоксикації фтором були на єдиному підприємстві «Запорізький алюмінієвий комбінат», а два випадки інтоксикації марганцем – на Феросплавному заводі.

У 7 випадках у постраждалих були зареєстровані злоякісні новоутворення. Вони мали місце на заводах «Дніпроспецсталь», «Запоріжсталь», «Коксохімічний завод», де в виробничому процесі застосовуються речовини, що володіють канцерогенною дією.

За даними аналізу в окремих галузях промисловості, перше місце з ПЗ зайняла кольорова металургія. На таких підприємствах як «Запорізький алюмінієвий комбінат» та «Титано-магнієвий комбінат» було зареєстровано 212 випадків ПЗ, що становило 36,5% всіх ПЗ по галузі. В залежності від років дослідження, показники професійної захворюваності в кольоровій металургії коливались від 1,6 до 18 випадків на 10 тисяч працюючих.

Трохи менші показники були в чорній металургії. На заводах «Запоріжсталь» та «Дніпроспецсталь» зафіксовано 189 випадків ПЗ, що склало 32,5% всіх постраждалих від ПЗ. Показник захворюваності в чорній металургії був значно меншим і складав від 1,11 до 3,1 випадків на 10 тисяч робітників. На «Запорізькому залізорудному комбінаті» кількість ПЗ становила 105 випадків, що склало 18,1% по всій галузі. Показники захворюваності становили від 1,4 до 19 випадків на 10 тисяч працюючих. Тобто, тільки ці п'ять підприємств дали 500 випадків ПЗ, що становило 86,2% по гірничо-металургійному комплексу. Останні 80 випадків ПЗ припадали на шість допоміжних виробництв галузі.

**Обговорення результатів.** Проведений аналіз професійних захворювань в період з 2009 по 2018 роки на 11 промислових підприємствах гірничо-металургійної галузі м. Запоріжжя показав високий рівень ПЗ, що становить 83,8% захворюваності всіх ПЗ по Запорізькій області.

Отримані результати узгоджуються з результатами інших робіт по дослідженню ПЗ в умовах гірничо-металургійної та гірничо-рудної промисловості в інших областях України, які продемонстрували високу частоту ПЗ в даних галузях майже по всіх регіонах нашої країни [1, 4, 5, 6]. Основні причини високої частоти ПЗ пов'язані зі старінням промислового устаткування, відсутністю інвестицій у новітні технології, порушенням правил техніки безпеки

Таблиця 1 – Розподіл професійних захворювань на підприємствах гірничо-металургійної галузі м. Запоріжжя з 2009-2018 роки

| Роки                                                                    | 2009                           | 2010                           | 2011                           | 2012                           | 2013                           | 2014                           | 2015                           | 2016                           | 2017                           | 2018                           | % від загальної кількості | Всього ви-падків ПЗ |    |       |    |       |    |       |    |       |     |
|-------------------------------------------------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|---------------------------|---------------------|----|-------|----|-------|----|-------|----|-------|-----|
|                                                                         | кількість випадків захворювань | кількість випадків захворювань | кількість випадків захворювань | кількість випадків захворювань | кількість випадків захворювань | кількість випадків захворювань | кількість випадків захворювань | кількість випадків захворювань | кількість випадків захворювань | кількість випадків захворювань | % від загальної кількості |                     |    |       |    |       |    |       |    |       |     |
| Запоріжсталь                                                            | 5                              | 8,77                           | 4                              | 7,69                           | 5                              | 5,81                           | 8                              | 11,11                          | 11                             | 13,58                          | 18                        | 31,03               | 13 | 24,07 | 13 | 34,21 | 11 | 24,44 | 11 | 29,73 | 99  |
| Дніпроспецсталь                                                         | 4                              | 7,02                           | 3                              | 5,77                           | 14                             | 16,28                          | 7                              | 9,72                           | 8                              | 9,88                           | 14                        | 24,14               | 17 | 31,48 | 9  | 23,68 | 7  | 15,56 | 7  | 18,92 | 90  |
| Запоріжжюкс                                                             | 1                              | 1,75                           | 1                              | 1,92                           | 1                              | 1,16                           | -                              | -                              | 2                              | 2,47                           | -                         | -                   | 1  | 1,85  | 2  | 5,26  | -  | -     | -  | -     | 7   |
| Запоріжвогнетрив                                                        | 1                              | 17,54                          | 1                              | 19,23                          | 1                              | 11,63                          | 3                              | 13,89                          | 1                              | 12,35                          | 1                         | 17,24               | 1  | 18,52 | 1  | 26,32 | 4  | 22,22 | -  | 27,03 | 14  |
| Титано-магнієвий комбінат                                               | 1                              | 1,75                           | -                              | -                              | 1                              | 1,16                           | 1                              | 1,39                           | 1                              | 1,23                           | 2                         | 3,45                | 2  | 3,70  | -  | 0,00  | 4  | 8,89  | -  | -     | 12  |
| Укрграфіт                                                               | 1                              | 1,75                           | -                              | -                              | -                              | -                              | 1                              | 1,39                           | 2                              | 2,47                           | 1                         | 1,72                | -  | -     | 1  | 2,63  | 1  | 2,22  | -  | -     | 7   |
| Запорізький алюмінієвий комбінат                                        | 30                             | 52,63                          | 35                             | 67,31                          | 49                             | 56,98                          | 39                             | 54,17                          | 31                             | 38,27                          | 8                         | 13,79               | 4  | 7,41  | 2  | 5,26  | 1  | 2,22  | 1  | 2,70  | 200 |
| Запорізький залізорудний комбінат                                       | 10                             | 17,54                          | 4                              | 7,69                           | 12                             | 13,95                          | 7                              | 9,72                           | 19                             | 23,46                          | 8                         | 13,79               | 13 | 24,07 | 7  | 18,42 | 11 | 24,44 | 12 | 32,43 | 105 |
| Запорізький ливарно-механічний завод                                    | 1                              | 1,75                           | 1                              | 1,92                           | 1                              | 1,16                           | -                              | -                              | -                              | -                              | 2                         | 3,45                | -  | -     | 1  | 2,63  | -  | -     | 1  | 2,70  | 7   |
| Феросплавний завод                                                      | 2                              | 3,51                           | 1                              | 1,92                           | 2                              | 2,33                           | 5                              | 6,94                           | 5                              | 6,17                           | 4                         | 6,90                | 3  | 5,56  | 2  | 5,26  | 6  | 13,33 | 5  | 13,51 | 35  |
| Абразивний комбінат                                                     | 1                              | 1,75                           | 1                              | 1,92                           | -                              | -                              | 1                              | 1,39                           | 1                              | 1,23                           | -                         | -                   | -  | -     | -  | -     | -  | -     | -  | -     | 4   |
| Всього хворих                                                           | 57                             | 100                            | 52                             | 100                            | 86                             | 100                            | 72                             | 100                            | 81                             | 100                            | 58                        | 100                 | 54 | 100   | 38 | 100   | 45 | 100   | 37 | 100   | 580 |
| Співвідношення до загальної кількості хворих по Запорізькій області в % | 67                             | 85                             | 59                             | 88.1                           | 96                             | 89.5                           | 88                             | 81.8                           | 100                            | 81                             | 80                        | 72.5                | 67 | 80.6  | 40 | 95    | 47 | 95.7  | 48 | 77    | 692 |



Таблиця 2 – Розподіл професійних захворювань за основними нозологіями з 2009-по 2018 рік на підприємствах гірничо-металургійного комплексу м

| Роки                    | 2009                           |                           | 2010                           |                           | 2011                           |                           | 2012                           |                           | 2013                           |                           | 2014                           |                           | 2015                           |                           | 2016                           |                           | 2017                           |                           | 2018                           |                           | Всього |
|-------------------------|--------------------------------|---------------------------|--------------------------------|---------------------------|--------------------------------|---------------------------|--------------------------------|---------------------------|--------------------------------|---------------------------|--------------------------------|---------------------------|--------------------------------|---------------------------|--------------------------------|---------------------------|--------------------------------|---------------------------|--------------------------------|---------------------------|--------|
| Нозології               | кількість випадків захворювань | % від загальної кількості | кількість випадків захворювань | % від загальної кількості | кількість випадків захворювань | % від загальної кількості | кількість випадків захворювань | % від загальної кількості | кількість випадків захворювань | % від загальної кількості | кількість випадків захворювань | % від загальної кількості | кількість випадків захворювань | % від загальної кількості | кількість випадків захворювань | % від загальної кількості | кількість випадків захворювань | % від загальної кількості | кількість випадків захворювань | % від загальної кількості |        |
|                         | 24                             | 42,1                      | 30                             | 57,69                     | 49                             | 56,98                     | 50                             | 69,44                     | 47                             | 58,02                     | 34                             | 58,62                     | 24                             | 44,44                     | 17                             | 44,74                     | 15                             | 33,33                     | 17                             | 45,95                     | 307    |
|                         | 3                              | 5,26                      | 1                              | 1,92                      | 4                              | 4,65                      | 4                              | 5,56                      | 2                              | 2,47                      | 1                              | 1,72                      | 2                              | 3,70                      | -                              |                           | 4                              | 8,89                      | 2                              | 5,41                      | 23     |
|                         | 8                              | 14,04                     | 5                              | 9,62                      | 11                             | 12,79                     | 8                              | 11,11                     | 10                             | 12,35                     | 7                              | 12,07                     | 10                             | 18,52                     | 10                             | 26,32                     | 14                             | 31,11                     | 7                              | 18,92                     | 90     |
|                         | 10                             | 17,54                     | 12                             | 19,23                     | 13                             | 11,63                     | 1                              | 13,89                     | 6                              | 12,35                     |                                | 17,24                     |                                | 18,52                     | 2                              | 26,32                     | 1                              | 22,22                     |                                | 27,03                     | 45     |
| Радікулопатія           | 4                              | 7,02                      |                                |                           | 1                              | 1,16                      | 4                              | 5,56                      | 5                              | 6,17                      | 1                              | 1,72                      | 4                              | 7,41                      | 4                              | 10,53                     | 3                              | 6,67                      | 4                              | 10,81                     | 30     |
| Вегето-сенсорна ПНП     | 2                              | 3,51                      |                                |                           | 2                              | 2,33                      |                                |                           | 1                              | 1,23                      | 1                              | 1,72                      | 2                              | 3,70                      | 2                              | 5,26                      |                                |                           | 3                              | 8,11                      | 13     |
| Приглухуватість         | 4                              | 7,02                      | 4                              | 7,69                      | 4                              | 4,65                      | 2                              | 2,78                      | 10                             | 12,35                     | 10                             | 17,24                     | 10                             | 18,52                     | 2                              | 5,26                      | 6                              | 13,33                     | 4                              | 10,81                     | 55     |
| Інтоксикація фенолом    | -                              |                           |                                |                           |                                |                           |                                |                           |                                |                           |                                |                           |                                |                           | 1                              | 2,63                      |                                |                           |                                |                           | 1      |
| Інтоксикація марганцем  | 1                              | 1,75                      |                                |                           |                                |                           | 1                              | 1,39                      |                                |                           |                                |                           |                                |                           |                                |                           |                                |                           |                                |                           | 2      |
| Деформуючий артрит      | 1                              | 1,75                      |                                |                           | 1                              |                           | 1                              | 1,39                      |                                |                           |                                |                           | 2                              | 3,70                      |                                |                           | 2                              | 4,44                      |                                |                           | 7      |
| Злоякісні новоутворення |                                |                           |                                |                           | 1                              |                           | 1                              | 1,39                      | 1                              | 1,23                      | 4                              | 6,90                      |                                |                           |                                |                           |                                |                           |                                |                           | 7      |
| Всього                  | 57                             | 100                       | 52                             | 100                       | 86                             | 100                       | 72                             | 100                       | 81                             | 100                       | 58                             | 100                       | 54                             | 100                       | 38                             | 100                       | 45                             | 100                       | 37                             | 100                       | 580    |

на робочому місці, а також зниженням ефективності системи медичного обслуговування працюючого населення [1, 2, 7, 8]. Що стосується м. Запоріжжя, то однією з причин високої частоти захворюваності на ПЗ також можна вважати часткове порушенням цехового принципу обслуговування працюючих на деяких заводах (в першу чергу, на заводах «Дніпроспецсталь» і «Запоріжсталь»), хоча зберігаються укладені договори цих підприємствами з Українським науково-дослідним інститутом промислової медицини м. Кривий Ріг, що дає можливість надання спеціалізованої медичної допомоги робітникам з ПЗ [1, 2]. Висока частота ПЗ в умовах гірничо-металургійної галузі зумовлює як збільшення економічних витрат на медичне забезпечення населення, так і сприяє зменшенню прибутків підприємств, а в цілому, і держави [9]. Тому основними задачами економічного розвитку країни в найближчий час повинно стати збільшення іноземного інвестування в новітні технології та модернізацію гірничо-металургійної галузі, розширення можливостей медичного страхування на підприємствах, а також підвищення обізнаності працюючих та їх професійного рівня.

## Висновки

1. У працівників гірничо-металургійної галузі захворюваність професійною патологією становить 580 випадків за останні десять років, що складає 84% всіх хворих по Запорізькій області.
2. По кількості професійних хворих на першому місці була кольорова промисловість, на другому – гірничодобувна галузь, на третьому – чорна металургія. Найбільша кількість ПЗ зареєстрована в галузі в період з 2011 по 2014 роки – 297 хворих, найменша – з 2015 по 2018 роки – 174 постраждалих.
3. З професійної патології найчастіше зустрічалися: пилові захворювання легень (пилові бронхіти та пневмокніози) – 56,9%, вібраційна хвороба – 15,3%, нейросенсорна приглухуватість – 9,48%, захворювання периферичної нервової системи – 7,4% та хронічна інтоксикація фтором – 7,7% випадків від всіх зареєстрованих ПЗ.

**Перспективи подальших досліджень.** Для зменшення ПЗ на підприємствах гірничо-металургійної галузі необхідно подальше удосконалення медичного обслуговування робітників з метою виявлення ПЗ на ранніх стадіях розвитку та проведення диспансерного спостереження хворих з потенційним ризиком їх виникнення.

## References

1. Kovalchuk TA. Problemy profesijnoi zakhvoryuvanosti v Ukraini [Problems of Occupational Disease in Ukraine]. *Aktualni problemy diahnostyky, likuvannya ta profilaktyky profesijnykh zakhvoryuvan v Ukraini. Zbirnyk materialiv nauково-praktychnoi konferentsiyi. Kryviy Rih, 7 chervnya 2013. Kryviy Rih; 2013. [Ukrainian]*
2. Oryekhova OV, Pavlenko OI, Bilyk LI, Zerkal LI. Umovy pratsi ta zakhvoryuvannist pratsivnykiv hirnycho-dobuvnoi promyslovosti [Labor conditions and morbidity of workers in the mining industry]. *Ukrainskyi zhurnal z problem medytsyny pratsi*. 2016; 2(47): 17-26. [Ukrainian]
3. Dotsenko CYa, Afanasyev AV, Tyahla VM, Tokarenko II, Kravchenko VI, Borodavko LI, ta in. Analiz profesijnoi patolohiyi v Zaporizkiy oblasti za 2010-2015 roky [Analysis of professional pathology in Zaporozhye region for 2010-2015]. *Aktualni problemy suchasnoi medytsyny. Visnyk Ukrainsoi medychnoi stomatolohichnoi akademiyi*. 2017; 31(57): 83-6. [Ukrainian]
4. Rubtsov RV. Otsinka zakhvoryuvanosti ta kharakteru nepratsездatnosti u pratsivnykiv hirnychnorudnoi ta metalurhiynoi promyslovosti, khvorykh na pnevmokonioz u poyednanni z khronichnym obstruktyvnykh zakhvoryuvannym lehen [Assessment of morbidity and disability in workers of the mining and metallurgical industry, patients with pneumoconiosis in combination with chronic obstructive pulmonary disease]. *Odeskyi medychnyi zhurnal*. 2018; 4(168): 49-53. [Ukrainian]
5. Graber JM, Cohen RA, Basanets A, Stayner LT, Kundiev Y, Conroy L, et al. Results from a Ukrainian-US Collaborative Study: Prevalence and Predictors of Respiratory Symptoms Among Ukrainian Coal Miners. *American Journal of Industrial Medicina*. 2012; 55(12): 1099–109. PMID: 22169933. DOI: 10.1002/ajim.21997
6. Zerkal LT. Stan profesijnoi zakhvoryuvanosti v hirnycho-metalurhiynomu kompleksi Ukrainy v 2009-2011 roky [The state of occupational disease in the mining and metallurgical complex of Ukraine in 2009-2011]. *Aktualni problemy diahnostyky, likuvannya ta profilaktyky profesijnykh zakhvoryuvan v Ukraini. Zbirnyk materialiv nauково-praktychnoi konferentsiyi. Kryviy Rih, 7 chervnya 2013. Kryviy Rih; 2013. [Ukrainian]*
7. Pokotylo VH. Rozsliduvannya ta oblik neshchasnykh vypadkiv, profesijnykh zakhvoryuvan ta avari [Investigation and accounting of accidents, occupational diseases and accidents]. *Visnyk KhNADU*. 2012; 59: 126-8. [Ukrainian]
8. Poluyanov V, Lyashov D. Travmatyzm i profesijna zakhvoryuvannist v Ukraini v dzerkali mizhnarodnoi orhanizatsiyi pratsi: empirychnyi analiz [Traumatism and occupational morbidity in Ukraine in the mirror of the international labor organization: empirical analysis]. *Visnyk ekonomichnoi nauky Ukrainy*. 2012; 2: 133-7. [Ukrainian]
9. Boychenko NV. Ekonomichne modelyuvannya zalezhnosti profesijnogo ryzyku vid umov pratsi [Economic modeling of occupational risk dependence on working conditions]. *Ekonomika ta derzhava*. 2014; 6: 38-40. [Ukrainian]

УДК 616-057:669.013(477.64) «2009/2018»

# **ПРОФЕССИОНАЛЬНАЯ ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ НА ПРЕДПРИЯТИЯХ ГОРНО-МЕТАЛЛУРГИЧЕСКОЙ ОТРАСЛИ ЗАПОРОЖЬЯ С 2009 ПО 2018 ГОДЫ**

**Доценко С. Я., Афанасьев А. В., Данюк И. А., Тяглая В. Н., Бордавки Л. И.**

**Резюме.** По данным распространенности профессиональных заболеваний у рабочих горной и металлургической отрасли г. Запорожье за последние десять лет отмечено неравномерность профессиональных заболеваний в отдельные годы, как по различным предприятиям производства, так и по нозологическим формам заболевания. Наибольшее количество профессиональных заболеваний зарегистрировано на предприятиях в период с 2011 по 2014 годы – 297 больных, наименьшая – с 2015 по 2018 годы – 174. Среди промышленных предприятий наибольшее количество профессиональных заболеваний была на производствах «Запорожский алюминиевый комбинат», «Запорожский железорудный комбинат», «Запорожсталь», «Днепроспецсталь», «Ферросплавный завод». Наибольшее количество зарегистрированных профессиональных заболеваний наблюдалась на «Запорожском алюминиевом комбинате», где в период с 2009 по 2013 год было выявлено 184 новых случая профессиональных заболеваний. Второе место по уровню профессиональных заболеваний занял «Запорожский железорудный комбинат». В структуре профессиональных заболеваний на первом месте преобладали болезни, обусловленные влиянием высоких концентраций промышленной пыли. Так, на ХОБЛ (пылевой бронхит) и пневмокониозы приходилось 330 случаев что, составило 56,9% от общего количества больных профессиональных заболеваний. Второе место в структуре заняла вибрационная болезнь – 90 случаев (15,3%). По данным анализа в отдельных отраслях промышленности, первое место по профессиональных заболеваний заняла цветная металлургия. На предприятиях «Запорожский алюминиевый комбинат» и «Титано-магниевого комбинат» было зарегистрировано 212 случаев ПЗ (36,5% всех профессиональных заболеваний по отрасли). На третьем месте по количеству профессиональных заболеваний расположились предприятия черной металлургии: на заводах «Запорожсталь» и «Днепроспецсталь» зафиксировано 189 случаев профессиональных заболеваний (32,5% всех пострадавших от ПОЗ). Таким образом, проведенный анализ профессиональных заболеваний в период с 2009 по 2018 годы на 11 промышленных предприятиях горно-металлургической отрасли г. Запорожье показал высокий уровень профессиональных заболеваний, который составил 83,8% заболеваемости от всех профессиональных заболеваний в Запорожской области.

**Ключевые слова:** профессиональные заболевания, распространение профессиональных болезней, горно-металлургическая промышленность.

UDC 616-057:669.013(477.64) «2009/2018»

## **Professional Diseases in Mining and Metallurgical Enterprises of Zaporizhzhya from 2009 to 2018**

**Dotsenko S., Afanasyev A., Daniuk I., Tyagla V., Borodavko L.**

**Abstract.** According to the prevalence of occupational diseases among workers of the mining and metallurgical industry in Zaporizhzhya over the past ten years, the occupational diseases tended to be uneven in different years, both in various production enterprises and in nosological forms of the disease.

**Material and methods.** The most cases of occupational diseases were registered at enterprises in the period from 2011 to 2014 – 297 patients, the least cases – from 2015 to 2018 – 174. Among industrial enterprises, the most cases of occupational diseases were detected at Zaporizhzhya Aluminum Plant, Zaporizhzhya Iron Ore Plant, Zaporizhstal, Dneprospetsstal and Ferroalloy Plant. The most cases of occupational diseases were observed at Zaporizhzhya Aluminum Combine, where 184 new cases of occupational diseases were identified in the period from 2009 to 2013.

**Results and discussion.** The second place of the occupational diseases structure was in Zaporizhzhya Iron Ore Plant. The third place was taken by the enterprises of the ferrous metallurgy – Zaporizhstal, Dneprospetsstal, Ferroalloy Plant. The diseases arising from the influence of high concentrations of industrial dust were on the first place in the structure of the occupational diseases. There were 330 cases of COPD (dust bronchitis) and pneumoconiosis, which accounted for 56.9% of the total cases of patients with occupational diseases. The enterprises with highest level of dust-induced diseases are: Zaporizhzhya Aluminum Plant, Zaporizhzhya Iron Ore Plant, Zaporizhstal, Dneprospetsstal and Ferroalloy Plant. At the indicated enterprises, the content of industrial dust, in certain areas of production, exceeded the maximum permissible concentrations by 30–40%. The second place in the structure of occupational diseases was taken by vibration disease – 90 cases (15.3%). The most cases of the vibration disease were registered at Zaporizhzhya Iron Ore Company. According to the analysis of individual industries, non-ferrous metallurgy took the first place in the occupational

diseases structure. 212 cases of occupational diseases were registered (36.5% of all occupational diseases) at Zaporizhzhya Aluminum Plant and Titanium and Magnesium Plant enterprises. The enterprises of the ferrous metallurgy are in the third place in terms of the occupational diseases structure: 189 cases of occupational diseases were recorded at the Zaporizhstal and Dneprospetsstal plants (32.5% of all affected by occupational diseases).

*Conclusions.* Thus, the analysis of the occupational diseases in the period from 2009 to 2018 at 11 industrial enterprises of the mining and metallurgical industry of Zaporizhzhya showed the high level of occupational diseases, which amounted to 83,8% of the incidence of all occupational diseases in the Zaporizhzhya region.

**Keywords:** occupational diseases, the spread of occupational diseases, the mining and metallurgical industry.

*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 06.06.2019 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування



DOI: 10.26693/jmbs04.05.129

УДК 618.5: 615.832

Звягіна Н. Ю., Лазуренко В. В.

## РЕЗУЛЬТАТИ КЛІНІКО-ІНСТРУМЕНТАЛЬНОГО ОБСТЕЖЕННЯ ТА ЛІКУВАННЯ ЖІНОК З ДИСКООРДИНАЦІЄЮ РОДОВОЇ ДІЯЛЬНОСТІ

Харківський національний медичний університет, Україна

tatyana.torak@gmail.com

Дискоординація родової діяльності займає одне з перших місць серед аномалій скорочувальної діяльності матки за частотою травматичних ускладнень з боку матери та плода, при цьому частота кесарського розтину складає від 10 до 30%, дистрес плода дорівнює 35%. Відсутність критеріїв прогнозування, неможливість визначення груп вагітних, загрозливих щодо розвитку дискоординації родової діяльності, змушують акушерів-гінекологів до розробки клініко-діагностичних критеріїв з пошуком та вивченням новітніх терапевтичних можливостей регуляції аномалій скорочувальної діяльності матки.

Метою нашого дослідження стало вивчення причин дискоординації родової діяльності та можливостей її терапії за результатами клініко-інструментального обстеження жінок з порушенням скорочувальної функції матки.

Було обстежено 90 жінок з дискоординацією родової діяльності та 30 жінок з фізіологічним перебігом пологів (контрольна група). Залежно від метода лікування дискоординації родової діяльності роділлі були розділені на три клінічні підгрупи: I – з традиційною корекцією дискоординації родової діяльності згідно з наказами МОЗ України, II – для лікування дискоординації родової діяльності проведена епідуральна анестезія, III – для корекції дискоординації родової діяльності застосовували фосфатидилхолін (Біолік, Україна).

В I клінічній підгрупі був найнижчий рівень кесарева розтину – 33,3%, у II група відсоток частоти кесарева розтину досяг 66,7%, у III групі, де корекцію дискоординації родової діяльності проводили за допомогою препарату, діючою речовиною якого є фосфатидилхолін, кількість пологів, що завершилися оперативним втручанням дорівнювала 40%.

Таким чином, проведене дослідження доводить високу ефективність використання фосфатидилхоліну в комплексній терапії дискоординації родової діяльності в порівнянні з існуючими методами за рахунок нормалізації пологової діяльності, покращення стану роділлі та стану плода, знижен-

ня відсотку оперативних втручань, зменшення кількості перинатальних ускладнень.

**Ключові слова:** дискоординація родової діяльності, фосфатидилхолін.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Дана робота є частиною науково-дослідної роботи кафедри акушерства та гінекології №2 ХНМУ «Розробка нових підходів до діагностики, лікування та профілактики ускладнень у вагітних та при захворюваннях репродуктивної системи».

**Вступ.** Частота аномалій пологової діяльності коливається від 20 до 60% і залишається провідною причиною перинатальних ускладнень та оперативного пологорозродження [1]. Дискоординація родової діяльності (ДРД) займає одне з перших місць серед аномалій скорочувальної діяльності матки за частотою травматичних ускладнень з боку матери та плода [5]. Частота кесарського розтину при ДРД складає від 10 до 30%, дистрес плода – 35% [6]. Відсутність критеріїв прогнозування, неможливість визначення груп вагітних, загрозливих щодо розвитку ДРД, змушують акушерів-гінекологів вести пошук причин, облік яких дозволить проводити своєчасну профілактику розвитку ДРД. Актуальним питанням є визначення лікувальних підходів до ДРД та їх вплив на розвиток перинатальних ускладнень у роділь з порушеннями скорочувальної функції матки. Дані сучасної літератури про можливість прогнозування, профілактики та лікування ДРД часто роз'єднані та суперечливі [4, 8, 9]. При цьому відсутність зниження частоти ДРД вказує на необхідність розробки комплексного підходу для вирішення вказаної проблеми. Таким чином, враховуючи частоту та особливості ДРД розробка клініко-діагностичних критеріїв з пошуком та вивченням новітніх терапевтичних можливостей регуляції аномалій скорочувальної діяльності матки є необхідною та актуальною.

**Мета дослідження** – вивчення причин ДРД та можливостей її терапії за результатами клініко-

інструментального обстеження жінок з порушенням скорочувальної функції матки.

**Матеріал та методи дослідження.** Для досягнення встановленої мети було обстежено 90 жінок з ДРД (основна група) та 30 жінок з фізіологічним перебігом пологів, які склали контрольну групу. Середній вік жінок основної групи склав  $26,5 \pm 3,2$  років, контрольної групи –  $23,4 \pm 2,3$  роки.

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 кожної пацієнтки дослідження, і вжиті всі заходи для забезпечення анонімності пацієнтів.

Залежно від метода лікування ДРД всі роділлі основної групи були розділені на три клінічні підгрупи. В першу підгрупу увійшли 30 роділь, яким проводилась корекція ДРД згідно з наказами МОЗ України та клінічними протоколами [7]. Другу клінічну підгрупу склали 30 роділь з ДРД, яким для корекції пологової діяльності проведена епідуральна анестезія [2]. В третю клінічну підгрупу увійшли 30 роділь, яким для корекції ДРД застосовували фосфатидилхолін для профілактики виснаження енергетичних ресурсів утероміоцитів.

Фосфатидилхолін (ФХ) – препарат вітчизняного походження (Біолік, Україна), який має вплив на процеси тканинного дихання, активність ендотеліальних клітин, поліпшує мікроциркуляцію та реологічні властивості крові, підтримує активність антиоксидантних систем організму, збільшує швидкість транспортування кисню через біологічні мембрани. Препарат не порушує функціональний стан органів та систем організму, нетоксичний, не має кумулятивних властивостей. ФХ циркулює у крові при внутрішньовенному введенні до 2 годин, максимальне накопичення препарату в органах спостерігається вже через 5 хвилин після введення, і зберігається протягом 180–300 хвилин. ФХ призначали у дозі 500 мг внутрішньовенно краплинно, повільно, на 0,9% фізіологічному розчині.

Для визначення причин розвитку ДРД були проаналізовані соматичний та акушерський анамнез жінок, паритет, наявність професійних та побутових шкідливостей, показники партограм роділь, темп розкриття маткового вічка, результати гістерографії та кардіотокографії (КТГ) (кардіотокограф Avalon FM 30, Нідерланди) [3]. Фетометрію та гемодинаміку в маткових судинах та судинах фетоплацентарного комплексу визначали за допомогою ультразвукового апарату “Phillips HD 11 XE”

(Німеччина), оцінка стану новонароджених проводилася за шкалою Апгар сумісно з неонатологом. Статистична обробка результатів проведена за допомогою програми “Statistica 6.0”.

**Результати дослідження та їх обговорення.** При спостереженні за перебігом вагітності та родової діяльності у 90 жінок з ДРД було визначено, що 76 (84,4%) народжували вперше (74 першовагітних та 2 повторновагітних, що мали в анамнез від 1 до 2-х штучних або самовільних переривань вагітності, позаматкову вагітність) і 14 (15,5%) тих, хто народжував вдруге. Таким чином, ДРД частіше зустрічалося в тих пацієнток, які народжували вперше.

Соціальний склад пацієнток розподілявся наступним чином: студентки – 12,2% (11 роділь); службовці – (педагоги, співробітники ІТ сфери та інш.) – 26,6% (24 роділь); робітниці – 16,6% (15 роділь); домогосподарки – 44,4% (40 роділь).

Аналізуючи фактор несприятливих професійних умов було визначено, що переважна кількість жінок основної групи займалися розумовою працею, яка була пов'язана з емоціональними навантаженнями. На несприятливі професійні умови у вигляді тривалого знаходження у вертикальному положенні, роботи за комп'ютером вказала 21 жінка (23,3%).

Звернули увагу і на матеріально-побутові умови, які у всіх жінок були задовільними. З кожною жінкою проводилася співбесіда для з'ясування наявності шкідливих звичок до того як вона завагітніла або під час теперішньої вагітності. Куріння та вживання спиртних напоїв до настання теперішньої вагітності відмічали 24 жінки (26,6%). Жительками міста виявилися 74 жінки (82,3%), жительками сільської місцевості – 16 (17,7%).

Перенесені екстрагенітальні захворювання були представлені переважно гострими респіраторними захворюваннями – 36 жінок (40%), хронічний тонзиліт мали 8 жінок (8,8%), анемію – 9 (10%), пієлонефрит – 3 (3,3%), соматоформна вегетативна дисфункція нервової системи – 33 (36,6%), ожиріння – 1 (1,1%). Приймаючи до уваги отримані данні, можна зробити висновок, що у роділь з ДРД частіше за все зустрічалися гострі респіраторні захворювання, вегетативна дисфункція нервової системи.

Затримка становлення менструальної функції відмічена у 6 жінок (6,6%), порушення менструального циклу (альгодисменорея, аномальні маткові кровотечі) зустрічалися у 10 роділь (11,1%). Запальні захворювання статевих шляхів перенесли 9 жінок (10%), у 11 роділь (12,2%) виявлено порушення цілісності епітелію шийки матки, які були проліковані ще до настання теперішньої вагітності.

Обтяжений акушерський анамнез зустрічався у 16 жінок (17,7%), причинами якого були переважно самовільні та штучні аборти. Під час аналізу

особливостей плину даної вагітності загроза переривання зустрічалася у 17 (18,8%) жінок, плацентарна дисфункція – у 12 (13,2%).

Роділлі з ДРД найчастіше мали 0 (першу) групу крові – 54 жінки (60%), А (друга) та В (третя) зустрічалися з однаковою частотою – у 30 (33,3%), АВ (четверта) – зустрічалась у 6 (6,6%). Резус-позитивний фактор крові мала 81 жінка (90%), резус-негативний тип крові зустрівся у 9 (10%) роділь.

Зріст жінок даної групи склав в середньому  $168,2 \pm 5,7$  см. Середня маса тіла –  $69,5 \pm 3,2$  кг. Патологічну вагу під час вагітності набрали 8 (8,8%) жінок. Окружність живота перед пологами складає  $101,3 \pm 2,1$  см, висота дна матки –  $35,0 \pm 1,4$  см. Аномалії таза виявлені у 2 роділь (2,2%) у вигляді загальнозвуженого (1) та поперечнозвуженого (1).

Вагітність у всіх жінок буда одноплідною, передлежання – головне. Патологічний прелімінальний період більш ніж 12 годин спостерігався у 11 жінок (12,2%). У 31 вагітних (34,4%) була відсутня готовність організму до пологів, тобто була «незріла» шийка матки, «дозріваюча» виявлена у 16 (17,7%), «зріла» – у 33 (36,6%).

Несвоєчасне вилиття навколоплідних вод спостерігалось в 67,5% випадків, з них передчасний розрив плодових оболонок – у 4 роділь (4,4%), раннє вилиття амніотичної рідини – у 14 (15,5%). Плоский плідний міхур визначався у 5 (5,5%) роділь, в зв'язку з чим була проведена амніотомія з початком регулярної родової діяльності при відкритті маточного зів'язу на  $3.1 \pm 0.8$  см. Тривалість безводного періоду в основній групі склала  $9,9 \pm 2,3$  години, в контрольній –  $3,5 \pm 1,7$ .

Аналіз клінічної картини перебігу пологів у роділь з ДРД продемонстрував, що основною скаргою роділь було наявність болючих скорочень. Біль виникала унизу живота та іррадіювала в крижову та поперекову область. Пацієнтки вели себе неспокійно, кричали, метушились, ставали неконтрольованими, неадекватно реагували на спробу акушерського обстеження, у всіх було виражене психоемоційне збудження, страх перед пологами, відсутність впевненості в їх успішному закінченні. Гіперемія шкіри обличчя та підвищення пітливості відмічалось у 21 роділь (23,3%), у 7 (7,7%) роділь визначалась тахікардія, підвищувався артеріальний тиск. Пальпаторно матка була витягнута та щільно охоплювала плід. Через гіпертонус нижнього сегменту було важко визначити передлежачу частину. Звертала на себе увагу відсутність притискання головки плода до входу у малий таз у тих, хто народжує вперше, не дивлячись на невелику передбачувану масу плода та нормальні розміри таза матері. Поза переймами тонус матки майже не зменшувався. У 5 роділь (5,5%) відмічалась за-

тримка сечовиділення, не зважаючи на відсутність симптомів притискання уретри.

При вагінальному дослідженні через  $4,2 \pm 1,2$  години від початку пологової діяльності відмічалось незначне згладжування шийки матки, але краї маткового вічка були щільними, погано розтягувалися, під час скорочень матки вони потовщувались, а відкриття цервікального каналу не збільшувалося.

Тривалість пологів до початку лікування в основній групі коливалася від 4 до 10 годин, в середньому –  $5,8 \pm 0,9$  години. Частота перейм за 10 хвилин до лікування дорівнювала  $5,1 \pm 0,5$ .

Клініко-гістерографічне дослідження проведено у всіх роділь основної групи до початку лікування ДРД та після його застосування для визначення ефективності терапії. Слід відзначити, що до початку лікування скоротливу діяльність матки відмічали у 69 роділь – при відкритті маткового вічка на 2–4 см (латентна фаза пологів) та у 21 пацієнтки – при відкритті маткового вічка на 5–6 см (активна фаза пологів).

Вивчення скоротливої діяльності матки при ДРД показало значну кількість варіантів гістерографічних картин. Аналіз гістерограм продемонстрував наступну патологію: у 37 роділь (41,1%) виявлено порушення координації між правою та лівою половинами матки, при цьому особистий ритм скорочень мав як правий так і лівий маточний кут, а домінанта скорочень за амплітудою та тривалістю змістилися в тіло матки (горизонтальна форма ДРД). У решти жінок переважала домінанта нижніх відділів (тіла та нижнього сегменту) матки за інтенсивністю, тривалістю та частотою скорочень (вертикальна форма ДРД). Серед проаналізованих гістерограм з явищами «горизонтальної» та «вертикальної» дискоординації тільки на 2 були тотальні скорочення матки, на решті гістерограм скорочення мали сегментарний характер. Клініко-гістерографічне дослідження дозволило віднести вказаний характер патології контрактильної функції міометрію до ДРД другого ступеню (спастична сегментарна дистоція) [9]. При цьому варіанті є можливість корекції порушень скорочувальної діяльності матки. Гістерографічні картини, з тотальною дистоцією мали місце у 3 роділь, що стало показанням до кесарського розтину.

Під час аналізу гістерограм роділь основної групи до початку лікування були виявлені дискоординовані скорочення у вигляді домінування по тривалості та амплітуді скорочень нижнього сегменту; різкого підвищення тону мати з дуже коротким розслабленням. Поєднання кількох видів дискоординованих маткових скорочень мало місце у 7 (7,7%) роділь.

Відсутність «потрійного низхідного градієнта» хвилі маткових скорочень і реципрокних співвідношень між верхніми та нижніми відділами матки (при відкритті шийки матки більше 4 см), наявність яких при фізіологічних пологах обов'язкова, відмічено у 11 (12,2%) жінок.

Тривалість та амплітуда скорочень були максимальними у нижньому сегменті та мінімальними в області правого трубно-маткового кута. Найбільша маткова активність відмічалася в області нижнього сегменту, що складало передумови для спастичного скорочення м'язів нижнього сегменту та клінічно проявлялось в уповільненні розкриття шийки матки. Проведений аналіз показав, що скорочення в області нижнього сегменту при ДРД починаються на  $8,9 \pm 1,2$  с раніше, ніж на дні та на  $2,4 \pm 0,7$  с раніше, ніж в тілі матки.

**Обговорення отриманих результатів.** Таким чином, при вивченні скорочувальної функції матки у роділь з ДРД виявлено порушення тривалості, частоти та амплітуди скорочень, підвищення скорочень нижнього сегменту у порівнянні з аналогічними показниками при фізіологічних пологах [6, 11]. Клінічно це проявлялося посиленням болю при скороченнях матки, уповільненням розкриття шийки матки та відсутністю просування передлежачої частини плода вздовж родового каналу. На гістерограмах було визначено перейми неправильної форми (40%), з низькою амплітудою (19%), зміна координації маткових скорочень (9%).

За даними УЗД були визначені різна товщина міометрію в тілі матки та в нижньому сегменті в основній та контрольній групах ( $1,9 \pm 0,2$  мм та  $2,8 \pm 0,3$  мм відповідно), порушення гемодинаміки в маткових артеріях та матково-плацентарного кровообігу за даними доплерометрії у кожної другої жінки з ДРД [12].

Всі перелічені патологічні зміни свідчать про необхідність проведення корекції порушень скорочувальної функції матки. Дослідження показали, що в клінічній підгрупі, де корекція пологової діяльності проводилась згідно з наказом МОЗ України № 676, від 31.12.2004р. [7] був найнижчий рівень кесарева розтину – 33,3%. В групі, де корекція ДРД проводилась за допомогою епідуральної анестезії, відсоток частоти кесарева розтину досяг 66,7%. В групі, де корекцію ДРД проводили за допомогою препарату, діючою речовиною якого є фосфатидилхолін, кількість пологів, що завершилися оперативним втручанням була 40%. Враховуючи данні партограм роділь основної групи, в яких пологи закінчилися фізіологічним шляхом, можна сказати, що при використанні ФХ у роділь зменшилась частота виникнення ранніх та пізніх децелерацій.

Стан новонародженого в різних клінічних групах був наступним: у 100% вагітних контрольної

народилися живі доношені немовлята з оцінкою за шкалою Апгар 9-10 балів. При традиційному лікуванні ДРД в задовільному стані (8–9 балів за шкалою Апгар) народилося 76,7% новонароджених, при застосуванні регіонарної анестезії – 66,7%, при використанні ФХ – 83,3%.

Таким чином, за результатами клініко-інструментального обстеження жінок з ДРД в пологах було визначено, що це були переважно першороділлі з несприятливими професійними умовами, підвищеним емоційним навантаженням, шкідливими звичками, обтяженим акушерсько-гінекологічним анамнезом, які страждали на вегетативні розлади, мали плацентарну дисфункцію, загрозу невиношування з відсутністю готовності організму до пологів, частим несвоечасним розривом плідного міхура.

Скоротлива діяльність матки у роділь з ДРД проявлялася у вигляді порушення «потрійного низхідного градієнта» за типом гіпертонусу нижнього сегмента матки, нерегулярності скорочень, зменшення тривалості періоду релаксації матки, підвищеного тонуусу різних частин міометрія, комплексів дискоординованих скорочень (подвійний, потрійний ритм скорочень), змінення їх частоти, зниження амплітуди. Вершина гістерографічної кривої часто була представлена не пікоподібним закругленням, а плато з нерівними, зубчастими контурами. При порівнянні «горизонтальної» та «вертикальної» дискоординації найбільш несприятливою для прогнозу пологів була підвищена активність нижніх відділів матки, тобто «вертикальна» дискоординація, при якій скорочення тіла чи нижнього сегменту переважали над скороченнями верхніх відділів за амплітудою та тривалістю [5].

Клінічно-інструментальні дослідження довели високу ефективність використання фосфатидилхоліну в комплексній терапії ДРД в порівнянні з існуючими методами за рахунок нормалізації пологової діяльності, покращення стану роділлі та стану плода, зниження відсотку оперативних втручань, зменшення кількості перинатальних ускладнень

**Висновки.** За результатами клініко-інструментального дослідження роділь з дискоординацією родової діяльності визначені фактори ризику розвитку ДРД, доведена ефективність використання фосфатидилхоліну в її комплексній терапії.

**Перспективи подальших досліджень.** В подальшому планується оцінити біохімічні показники скоротливої функції міометрію при використанні різних видів її корекції. Визначити рівень катехоламінів (адреналіну і норадреналіну) в плазмі крові у роділь у першому періоді пологів, до і на тлі проведення різних видів корекції дискоординованої пологової діяльності.



## References

1. Bologov MA, Penzhoyan GA. Klinicheskie faktory razvitiya anomalii rodovoy deyatel'nosti i stress [Clinical factors in the development of labor abnormalities and stress]. *Kubanskiy nauchnyy meditsinskiy vestnik*. 2018; 25(1): 46-53. [Russian] doi: 10.25207/1608-6228-2018-25-1-46-53
2. Baev OR, Kozlova OA, Rubtsova SV, Rumyantseva VP, i dr. Vliyaniye epidural'noy anestezii na prodolzhitel'nost' trodov, chastotu slabosti rodovoy deyatel'nosti i kesareva secheniya [Effect of epidural anesthesia on the duration of labor, the incidence of weak labor and cesarean section]. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2014; 6: 41-6. [Russian]
3. Voskresenskiy SL. Otsenka sostoyaniya ploda. Kardiotokografiya. Dopplerometriya. Biofizicheskiy profil [Assessment of the condition of the fetus. Cardiotocography. Dopplerometry. Biophysical profile]. Ucheb posobie. Mn: Knizhnyy dom; 2004. 304 p. [Russian]
4. *Akusherstvo ta ginekologiya* [Obstetrics and gynecology]. Natsionalniy pidruchnik u 4-kh t. Za red VM Zaporozhana. Vol 1. Akusherstvo. K: VSV "Meditsina"; 2013. 1032 p. [Ukrainian]
5. Kozonov GR, Kuzminykh TU, Tolibova GK, Tral TG. Klinicheskoe techeniye rodov i patomorfologicheskie osobennosti miometriya pri diskoordinatsii rodovoy deyatel'nosti [The clinical course of labor and pathological features of the myometrium during discoordination of labor]. *Zhurnal akusherstva i zhenskikh bolezney*. 2015; 64(4): 39-48. [Russian] doi: 10.17816/JOWD64439-48
6. Orlova TS, Egorova NA. Osobennosti vedeniya rozhenits s anomaliyami rodovoy deyatel'nosti [Features of the management of labor with anomalies of labor]. *Mezhdunarodnyy studencheskiy nauchnyy vestnik*. 2016; 2: 49. [Russian]
7. *Nakaz № 676 Ministerstva okhorony zdorov'ya Ukrainy vid 31.12.2004*. «Pro zatverdzhennyy klinichnoy protokoly z akusherskoy dopomohy "Anomaliiy polohovoy diyal'nosti"» [On Approval of the Clinical Protocol on Obstetric Care Anomalies of Labor]. [Ukrainian]
8. Zarubina EN, Baklanov SYu, Zykova AS, Semenova AL, Teplyakova AN, Yakovleva EV. Normalizatsiya diskoordinirovannoy rodovoy deyatel'nosti [Normalization of disordinated labor]. *Kremlevskaya meditsina. Klinicheskiy vestnik*. 2018; 4: 107-9. [Russian]
9. Ohara Y, Peterson TE, Harnson DG. Cervix dystocia in discoordination of labor activity. *J Clin. Invest*. 1993; 91: 487-92. doi: 10.1172/JCI116491
10. Willix AL, Nagel B, Churchill V, et al. External hysterography and tocometry in diagnostic anomalies labor activity. *Atherosclerosis*. 2005; 5: 250-5.
11. Vdovichenko YuP, Goncharuk NP, Gurzhenko EYu. The analysis of abdominal delivery cases at labor activity anomalies. *Zdorove zhenshchiny*. 2017; 6(122): 103.
12. Prior M, Richardson A, Asif S, Polanski L, Parris-Larkin M, Chandler J, et al. Outcome of assisted reproduction in women with congenital uterine anomalies: a prospective observational study. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2018 Jan; 51(1): 110-7. PMID: 29055072. DOI: 10.1002/uog.18935

УДК 618.5: 615.832

# РЕЗУЛЬТАТЫ КЛИНИКО-ИНСТРУМЕНТАЛЬНОГО ОБСЛЕДОВАНИЯ И ЛЕЧЕНИЯ ЖЕНЩИН С ДИСКООРДИНАЦИЕЙ РОДОВОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ

## Звягина Н. Ю., Лазуренко В. В.

**Резюме.** Дискоординация родовой деятельности занимает одно из первых мест среди аномалий сократительной деятельности матки с частотой травматических осложнений со стороны матери и плода, при этом частота кесарева сечения составляет от 10 до 30%, дистресс плода равен 35%. Отсутствие критериев прогнозирования, невозможность определения групп беременных, которым угрожает развитие дискоординации родовой деятельности, вынуждают акушеров-гинекологов разрабатывать клинико-диагностические критерии с поиском и изучением новейших терапевтических возможностей регуляции аномалий сократительной деятельности матки.

Целью нашего исследования стало изучение причин дискоординации родовой деятельности и возможностей ее терапии по результатам клинико-инструментального обследования женщин с нарушением сократительной функции матки. Было обследовано 90 женщин с дискоординацией родовой деятельности и 30 женщин с физиологическим течением родов (контрольная группа). В зависимости от метода лечения дискоординации родовой деятельности роженицы были разделены на три клинические подгруппы: I – с традиционной коррекцией дискоординации родовой деятельности согласно приказам МЗ Украины, II – для лечения дискоординации родовой деятельности проводилась эпидуральная анестезия, III – для коррекции дискоординации родовой деятельности применяли фосфатидилхолин (Биолек, Украина).

В I клинической подгруппе был самый низкий уровень кесарева сечения – 33,3%, во II подгруппе процент частоты кесарева сечения достиг 66,7%, в III подгруппе, где коррекцию дискоординации родовой деятельности проводили с помощью препарата, действующим веществом которого является фосфатидилхолин, количество родов, которые завершились оперативным вмешательством, равнялась 40%.

Таким образом, проведенное исследование доказывает высокую эффективность использования фосфатидилхолина в комплексной терапии дискоординации родовой деятельности в сравнении с существующими методами за счет нормализации родовой деятельности, улучшения состояния роженицы и состояния плода, снижения процента оперативных вмешательств, уменьшения количества перинатальных осложнений.

**Ключевые слова:** дискоординация родовой деятельности, фосфатидилхолин.

UDC 618.5: 615.832

### **Results of Clinical and Instrumental Examination and Treatment of Women with Discoordinated Labor**

**Zviahina N. Yu., Lazurenko V. V.**

**Abstract.** Discoordinated labor occupies one of the first places among the anomalies of the uterus contractile activity because of the frequency of traumatic complications on the part for a mother and a fetus. In this case the frequency of cesarean section is from 10 to 30% and the fetus distress is 35%. The lack of prediction criteria, the impossibility of identifying groups of pregnant women, threatening the development of discoordinated labor make obstetricians and gynecologists develop clinical and diagnostic criteria with the search and study of the newest therapeutic options for regulation of anomalies of the uterus contractile activity.

*The purpose of our study* was to study the causes of discoordinated labor and the possibilities of its therapeutic treatment based on the results of clinical and instrumental examination of women with a violation of contractile function of the uterus.

*Material and methods.* We examined 90 women with discoordinated labor (main group) and 30 women with physiological course of labor (control group). The average age of women in the main group was  $26.5 \pm 3.2$  years, in the control group the average age was  $23.4 \pm 2.3$  years.

Depending on the method of treatment of discoordinated labor women were divided into three clinical subgroups: the 1<sup>st</sup> group included women with the traditional correction of discoordinated labor in accordance with the orders of the Ministry of Health of Ukraine; the 2<sup>nd</sup> group had women who were performed epidural anesthesia for the treatment of discoordinated labor; and the 3<sup>rd</sup> group encompassed women who were given Phosphatidyl Choline for correction of discoordinated labor (Biolik, Ukraine).

*Results and discussion.* To determine the causes of discoordinated labor development, we analyzed the somatic and obstetric clinical records of women, parity, the presence of occupational and domestic hazards, parameters of their partograms, the rate of the womb opening, the results of hystero-graphy and cardiotocography.

While studying the uterus contractile function in women with discoordinated labor, we revealed the violation of duration, frequency and amplitude of contractions, the reduction of the lower segment contradictions in comparison with similar indices in physiological delivery. It clinically was manifested by increased pain in the uterus contractions, slowing of the cervix opening and the lack of moving of the lying part of the fetus along the birth canal. Histerograms showed irregular contradictions (40%), with low amplitude (19%), and changes in the coordination of uterine contractions (9%). The ultrasound data detected different thickness of myometrium in the body of the uterus and in the lower segment in the main and control groups ( $1.9 \pm 0.2$  mm and  $2.8 \pm 0.3$  mm, respectively). According to doplerometry there was a violation of hemodynamics of uterine arteries and uterine-placental blood flow in each second woman with discoordinated labor.

The 1<sup>st</sup> clinical subgroup had the lowest level of cesarean section which was 33.3%; the percentage of cesarean section reached 66.7% in the 2<sup>nd</sup> group; in the third group, where the correction of the discoordinated labor was carried out with the drug, the active substance of which is Phosphatidyl Choline, the number of births, which resulted in surgical intervention, equaled 40%.

*Conclusion.* Thus, the study proved the high efficiency of using Phosphatidyl Choline in the complex therapy of discoordinated labor in comparison with existing methods at the expense of normalization of labor activity, improvement of the condition of the woman and the state of the fetus, a decrease in the percentage of surgical interventions, and a decrease in the number of perinatal complications.

**Keywords:** discoordinated labor, Phosphatidyl Choline.

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 29.05.2019 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs04.05.135

УДК 616-022.82-092:612.017]-085.371(477)

Зубченко С.<sup>1</sup>, Шарікадзе О.<sup>2</sup>, Охотнікова О.<sup>2</sup>,  
Єрмоменко Г.<sup>3</sup>, Білоус В.<sup>5</sup>, Бездітко Т.<sup>3,4</sup>

## РЕГІОНАЛЬНІ ОСОБЛИВОСТІ СЕНСИБІЛІЗАЦІЇ ТА ЕФЕКТИВНІСТЬ СУБЛІНГВАЛЬНОЇ ІМУНОТЕРАПІЇ ПРИ АЛЕРГІЇ ДО БУР'ЯНІВ В УКРАЇНІ

<sup>1</sup>Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Україна<sup>2</sup>Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика, Київ, Україна<sup>3</sup>Харківський національний медичний університет, Україна<sup>4</sup>Науковий медичний центр "Ваш лікар", Харків, Україна<sup>5</sup>Медичний центр "Екомед", Харків, Україна

svitlana\_zu@meta.ua

На території України поширені різні види бур'янистих рослин з алергенними властивостями. Найпоширеніші в цілому світі клінічно значущі алергени бур'янів наявні в пилках полину, амброзії, лободи, подорожнику, кураю поташевому. Алергія до пилку бур'янів вважається пізньою хвилею полінозу, що триває від другої половини літа і до перших заморозків. Сезонний алергічний риніт або поліноз виявляється чіткою щорічною сезонністю симптомів алергічного риніту та кон'юнктивіту, харчовою сенсibilізацією, метеозалежністю, що суттєво знижує якість життя пацієнтів. На сьогодні єдиним методом етіопатогенетичного лікування сезонної алергії є алергенімотерапія, ефективність якої напряму залежить від правильно діагностованого причинного алергену.

Проаналізовано регіональні особливості проявів алергії до пилку бур'янів із урахуванням клінічних симптомів, застосуванням шкірних проб, молекулярної алергодіагностики. Визначено, що більшість пацієнтів були полісенсibilізованими і демонстрували позитивні шкірні тести до полину та амброзії у поєднанні з алергенами кліщів домашнього пику, трав, дерев тощо. Виявлені регіональні особливості сенсibilізації до пилку різних бур'янів. Позитивні шкірні проби до полину виявлялись в 1,2 рази частіше серед пацієнтів західних областей порівняно з центральним і східним регіонами. Щодо сенсibilізації до амброзії, то вона, навпаки, в 3,2 рази частіше спостерігалася серед пацієнтів Центрального регіону порівняно із Західним і в 1,3 рази більше серед пацієнтів Східного порівняно із Центральним регіоном. Дані компонентної діагностики підтверджували результати шкірних проб у середньому в 94,8% (полін) і 90,9% (амброзія) випадків. Відповідно до результатів молекулярних

досліджень проведена сублінгвальна алергенімотерапія упродовж 2 років. Специфічне лікування отримували 280 пацієнтів Західного, Центрального та Східного регіонів України, які склали основну групу дослідження та 90 осіб становили контрольну групу дослідження і отримували лише симптоматичну терапію. У пацієнтів, які приймали сублінгвальну алерген-імотерапію визначено зниження показників за візуальною аналоговою шкалою ( $p < 0,05$ ) порівняно з пацієнтами, які приймали симптоматичну терапію. У дослідженні визначено, що використання сублінгвальної алергенімотерапії зі стандартизованими медичними алергенами при сезонному алергічному риніті у пацієнтів різного віку є ефективним і безпечним методом лікування та дозволяє швидко контролювати стан і покращувати якість життя пацієнтів.

**Ключові слова:** полін, амброзія, молекулярна діагностика, візуальна аналогова шкала, ефективність сублінгвальної алерген-імотерапії.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Дана робота є частиною НДР кафедри клінічної імунології та алергології Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького «Прогнозування розвитку вірусіндукованих фенотипів алергічних хвороб з персоналізацією їх діагностики та лікування», № державної реєстрації 0118U000110; та кафедри педіатрії № 1 НМАПО імені П. Л. Шупика «Особливості формування захворювань алергічного генезу у дітей різного віку та можливості їх профілактики та лікування», № державної реєстрації 0111U002801.

**Вступ.** На території України налічується понад 1,5 тис. видів бур'янистих рослин. Вони не лише значно засмічують сільськогосподарські угіддя –

деякі з них володіють значними алергенними властивостями. Алергія до пилку бур'янів вважається пізньою хвилею полінозу, що починається, зазвичай, у другій половині літа (кінець липня-серпень) і триває аж до перших заморозків [1, 2]. Найпоширеніші в цілому світі клінічно значущі алергени бур'янів наявні в пилках полину, амброзії, лободі, подорожнику, кураю поташевому [3, 4].

Незважаючи на значне поширення і алергенні властивості пилків цих бур'янистих рослин, даних щодо розповсюдженості сенсibilізації, викликаной амброзією і полином в Україні небагато. Натомість, розвиток молекулярної діагностики сьогодні дає можливість чітко визначити головний (мажорний) алерген пилку бур'янів і на цій основі запропонувати пацієнту персоналізований вибір алерген-імунотерапії з прогнозом її ефективності [2, 6, 7, 8].

**Мета роботи.** Проаналізувати ефективність сублінгвальної алерген-імунотерапії (SLIT) після 2-х років лікування в осіб різного віку з пилковою алергією, враховуючи порівняльну характеристику особливостей сенсibilізації до бур'янів у пацієнтів Центрального, Західного та Східного регіонів України.

**Матеріал та методи дослідження.** Дане когортне проспективне дослідження проведено протягом трьох років (починаючи з вересня 2014 року) на кафедрі педіатрії № 1 Національної медичної академії післядипломної освіти імені П. Л. Шупика, Національній дитячій лікарні "ОХМАТДИТ" і дитячій поліклініці "ОХМАТДИТ" у Києві; кафедрі клінічної імунології та алергології Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького та Львівському регіональному медичному центрі клінічної імунології та алергології, кафедри пропедевтики внутрішньої медицини № 2 та медсестринства Харківського національного медичного університету, наукового медичного центру "Ваш лікар", м. Харків, медичного центру "Екомед", м. Харків.

Обстежено 2050 пацієнтів віком від 3 до 65 років, з них 820 (40%) – Центрального (Київська, Вінницька, Чернігівська області), 580 (28,3%) – Західного (Львівська, Тернопільська, Івано-Франківська, Волинська області), 650 (31,7%) Східних (Харківська, Сумська, Полтавська області) регіонів України. Критеріями виключення були: серйозна та/або неконтрольована БА, діти/дорослі, які попередньо отримували SLIT; діти/дорослі, які мали протипоказання до SLIT. Критеріями включення були: вік від 3 до 65 років, клінічний діагноз АР інтермітуючий та/або БА інтермітуюча, контрольована, визначені відповідно до критеріїв ICON (2012) та GINA(2014), сенсibilізація до екстрактів алергенів амброзії і полину (згідно з даними досліджень SPT).

Обраним пацієнтам проводились загальні лабораторні та інструментальні дослідження, шкірні прик-тести екстрактами алергенів (Diater, Іспанія) [4], визначення загального сироваткового і специфічних IgE методом імуноферментного аналізу з використанням тест систем «Euroimmun». Для виявлення видоспецифічних компонентів алергенів використовували імунофлюоресцентний метод ImmunoCAP (ThermoScientific, Uppsala, Швеція). Матеріалом дослідження була сироватка крові.

Дворічний курс імунотерапії проводили з використанням сублінгвальних алергенів Artemisia та Ambrosia Діатер, Іспанія. Протягом періоду спостереження планували 4 відвідування алерголога на рік, а при необхідності – додатковий контрольний візит.

Оцінка ефективності SLIT проводилась з використанням бальної візуальної аналогової шкали (*Visual analog scale (VAS)*), що включала 5 індексів АР та БА: риніт, ринокон'юнктивіт, свистяче дихання, чихання, свербіж і кашель. Градація балів була наступною: «0» балів – «0» симптомів, 1 бал – мінімальні симптоми, 2 бали – легкі симптоми, 3 бали – симптоми середньої тяжкості, 4 бали – тяжкі симптоми.

Контрольна група складала особи з АР та/або БА, сенсibilізацією до амброзії, полину, які отримували тільки симптоматичне лікування.

Дослідження було проведене відповідно до 7-го перегляду принципів Гельсінської декларації прав людини (2013). Від пацієнтів/або батьків було отримано інформаційну згоду.

Статистичний аналіз проводився за допомогою програм Microsoft Excel та Statistica. Отримані результати статистично оцінювали за t-критерієм Стьюдента. Достовірними вважалися відмінності при  $p < 0,05$  (95,5%).

#### **Результати дослідження та їх обговорення.**

Серед 580 пацієнтів Західного регіону позитивні прик-тести (SPT) виявлені у 557 (96,0%) осіб, з яких у 195 (35,0%) – моносенсibilізація до кліщів домашнього пилу (КДП), суміші весняних дерев 65 (11,6%), суміші трав 56 (10,05%), кота 25 (4,48%), *Alternaria alternata* 20 (3,59%) і не виявлено моносенсibilізації до собаки. Моносенсibilізація до полину виявлена у 25 (4,48%) осіб, до амброзії 28 осіб (5,02%). У той же час більшість – 404 (72,5%) пацієнтів були полісенсibilізованими і демонстрували різні варіанти сенсibilізації. Серед полісенсibilізованих осіб позитивні SPT до полину виявлені у 67 (16,6%), до амброзії – 26 (6,4%), з них комбінована сенсibilізація до двох видів бур'янів виявлена у 15 (16,1%) пацієнтів. Таким чином, у пацієнтів Західного регіону сенсibilізація до полину виявлена у 71 (12,7%) осіб. Щодо амброзії, то



позитивні SPT були у 28 (5,0%) осіб, причому, більшою мірою серед полісенсibilізованих. Цікаво, що моносенсибилізація до амброзії виявлена у 2 (100,0%) дітей – переселенців з Криму, а полісенсibilізація виявлялась лише серед дорослих осіб з числа корінних мешканців.

Серед 820 пацієнтів Центрального регіону позитивні SPT виявлені у 794 (96,8%) осіб, з яких у 248 (31,2%) – моносенсибилізація до КДП 83 (33,5%), суміші весняних дерев 57 (22,9%), *Alternaria alternata* 53 (21,4%), суміші трав 36 (14,5%), кота 14 (5,6%). Моносенсибилізація до полину виявлена у 2 (0,7%) осіб, до амброзії у 3 осіб (1,1%). Відповідно, полісенсibilізація у різних комбінаціях екстрактів алергенів складала 546 (68,8%) осіб. Серед полісенсibilізованих осіб позитивні SPT до полину мали 84 (15,4%) пацієнта, до амброзії – 124 (22,7%), з них комбінована сенсibilізація до двох видів бур'янів була в 30 (14,4%) осіб. Загалом у пацієнтів Центрального регіону сенсibilізація до полину виявлена у 86 (10,8%), до амброзії – у 127 (16,0%). Причому, позитивні SPT до амброзії більшою мірою спостерігались серед полісенсibilізованих осіб з числа місцевих мешканців і без вікових особливостей.

Серед 650 пацієнтів Східного регіону позитивні SPT виявлені у 619 (95,3 %) осіб, з яких у 130 (21,09%) – моносенсибилізовані до КДП, 84 (13,7%) до суміші весняних дерев, 40 (6,5%) до суміші трав, кота 15 (2,4 %), *Alternaria alternate* 26 (4,3%). Моносенсибилізація до полину виявлена у 123 (20,2%) осіб, до амброзії 66 осіб (10,7%). Відповідно, полісенсibilізація у різних комбінаціях екстрактів алергенів визначалась у 492 (79,6%) пацієнтів. Серед полісенсibilізованих осіб позитивні SPT до полину мали 199 (32,3%) пацієнта, до амброзії – 133 (21,5%), з них комбінована сенсibilізація до двох видів бур'янів була у 180 (29,2%) осіб. Загалом у Східному регіоні найбільший контингент полісенсibilізованих визначався серед пацієнтів середнього віку, та складав 31±4,5 років.

Для подальшого вивчення відібрано: 105 осіб з Київської області (66 (62,8%) дітей і 39 (37,2%) дорослих), 80 осіб із Львівської області (24 (30,0%) дітей і 56 (70,0%) дорослих),

95 осіб із Харківської області (46(48,4%) дітей і 49 (51,6%) дорослих). Характеристика досліджуваних груп подана в **Таблиці 1**.

При порівнянні особливостей сенсibilізації до пилку бур'янів серед пацієнтів Західної, Центральної та Східної України, ми виявили, що позитивні SPT до полину виявлялись у 1,2 разів частіше серед пацієнтів західних областей порівняно з центральними та східними. Щодо сенсibilізації до амброзії, то вона, навпаки, була в 3,2 разів більшою серед пацієнтів Центрального регіону порівняно із Західним та в 1,3 рази більше серед пацієнтів Східного регіону порівняно з Центральним. У разі комбінованої сенсibilізації двома видами бур'янів серед полісенсibilізованих осіб, то вона частіше в 1,12 рази зустрічалась серед пацієнтів Західного регіону та в 1,22 рази серед пацієнтів Східного регіону порівняно з Центральним. Звертає також увагу те, що у Центральному та Східному регіонах сенсibilізація до амброзії виявлялась частіше серед полісенсibilізованих місцевих мешканців без вікових особливостей, а серед пацієнтів Західного регіону – моносенсибилізація була лише серед дітей з числа переселенців з Криму, натомість, полісенсibilізація – лише у місцевого дорослого населення.

**Таблиця 1** – Характеристика досліджуваних груп

| Показник                                               | Група І            |                 |                | Контрольна група |
|--------------------------------------------------------|--------------------|-----------------|----------------|------------------|
|                                                        | Центральний регіон | Західний регіон | Східний регіон |                  |
| Кількість осіб                                         | 105                | 80              | 95             | 90               |
| Стать, n (%)                                           |                    |                 |                |                  |
| Чоловіки                                               | 66 (60,8%)         | 46 (57,5%)      | 60 (63,3%)     | 58 (65%)         |
| Жінки                                                  | 39 (39,2%)         | 34 (42,5%)      | 35 (34,7%)     | 32 (35%)         |
| Вік (M±m), роки                                        | 12,3±2,95          | 16,5±2,98       | 18,3±1,25      | 13,5±3,48        |
| Клінічні симптоми, n(%)*                               |                    |                 |                |                  |
| риніт                                                  | 102 (97,1%)        | 77 (96,2%)      | 95(100%)       | 85 (95%)         |
| ринокон'юнктивіт                                       | 54 (51,4%)         | 63 (78,7%)      | 87 (92,0%)     | 65 (65%)         |
| алергічна астма                                        | 8 (7,6%)           | 4 (5,0%)        | 11 (12,0%)     | 13 (15%)         |
| свистяче дихання                                       | 7 (6,6%)           | 3 (3,7%)        | 14 (14,7%)     | –                |
| свербіж                                                | 11 (10,4%)         | 11 (13,7%)      | 17 (18,7%)     | 13 (15%)         |
| кашель                                                 | 60 (57,1%)         | 46 (57,5%)      | 33 (34,7%)     | 58 (65%)         |
| чихання                                                | 86 (81,9%)         | 66 (82,5%)      | 72 (76,0%)     | 72 (80%)         |
| SPT (Ø папули, мм)                                     |                    |                 |                |                  |
| – Полін                                                | 4,7±2,7            | 8,2±2,8         | 8,4±1,3        | 7,2±2,5          |
| – Амброзія                                             | 11,2±3,4           | 6,7±2,6         | 12,1 ±2,3      | 9,7±3,3          |
| Кількість пацієнтів з полісенсibilізацією (SPT), n (%) | 100 (95,2%)        | 74 (92,5%)      | 88(92,63%)     | 90 (100%)        |
| Моносенсибилізація, n (%)                              |                    |                 |                |                  |
| Амброзія                                               | 5 (4,8%)           | 6 (7,5%)        | 7 (36%)        | –                |
| Полін                                                  | 3 (50,9%)          | 2 (43,8%)       | 4 (57,14%)     |                  |
|                                                        | 2 (49,1%)          | 4 (56,2%)       | 3 (42,85%)     |                  |

**Примітка:** \* – можлива комбінація симптомів.

Загалом у Центральному, Західному та Східному регіонах України найчастішим сенсibilізуючим алергеном були КДП, в усіх регіонах не виявлено осіб з моносенсibilізацією до собаки. Звертає на себе увагу те, що поширеність позитивних SPT до *Alternaria alternata* була більшою серед пацієнтів центральних областей, а сенсibilізація до трав – серед пацієнтів західних та східних областей України. Щодо сенсibilізації до весняних дерев, то певних особливостей між регіонами не виявлено.

Оскільки серед полісенсibilізованих пацієнтів усіх груп дослідження були особи з позитивними SPT до полину, амброзії у комбінації з травами, то можна було б очікувати хибно позитивні результати SPT через наявність sIgE до перехресно-реактивних маркерів профіліну Phlp 12 і полькальцину Phlp 7. Як зазначалось вище, в усіх групах дослідження були також пацієнти з комбінованою сенсibilізацією до двох видів бур'янів (амброзія+полін). Тому для виявлення білків істинної сенсibilізації до полину і амброзії з метою вибору правильної тактики лікування ми запропонували пацієнтам з числа моно- і полісенсibilізованих провести алерген-компонентний аналіз.

Результати показали, що серед 71 пацієнтів Західного регіону з позитивними SPT до полину - наявність мажорного алергену полину п Art v 1 виявлена у 73 (94,4%) осіб, з них у трьох осіб – у поєднанні з іншим мажорним алергеном полину r Art v 3 і в семи осіб – ко-сенсibilізація з мажорним алергеном амброзії. Водночас, серед 28 пацієнтів з позитивними SPT до амброзії, наявність мажорного алергену амброзії r Amb a 1 виявлена у 24 (85,7%) осіб, з них у семи осіб – в поєднанні з п Artv 1. Серед 86 пацієнтів Центрального регіону з позитивними SPT до полину наявність істинної алергії підтверджена у 80 (93,0%) осіб, з них у трьох пацієнтів виявлені дві мажорні молекули полину, а в 17 чоловік – наявність ко-сенсibilізації до полину і амброзії. З 127 пацієнтів з позитивними SPT до амброзії, істинна алергія підтверджена у 115 (90,5%) осіб, з яких у 17 – ко-сенсibilізація з полином. Щодо Східного регіону, то серед 156 пацієнтів з позитивними SPT до полину наявність істинної алергії підтверджена у 151 (97,0%), а в п'яти пацієнтів виявлені дві мажорні молекули полину r Art v 1 і r Art v 3. Істинна сенсibilізація до амброзії підтверджена у 81 (96,4%) пацієнта. У 19 осіб визначена ко-сенсibilізація до полину і амброзії.

**Обговорення отриманих результатів.** Таким чином, результати компонентної діагностики підтверджували результати SPT досліджень і вказували, що істинна сенсibilізація до полину превалювала у пацієнтів Західних регіонів України, до амб-

розії – у Центральних. Натомість, змішана сенсibilізація була більшою у Східному регіоні, що підтверджувалось вищими рівнями ко-сенсibilізації до Art v 1 та Amb a 1 – 23,8% порівняно з Центральним (19,7%) та Західним (9,8%) регіонами [1, 2].

Відповідно до результатів молекулярних досліджень, імуноterapia застосовувалась до 280 пацієнтів Центрального (105 осіб), Західного (80 осіб) та Східного (95 осіб) регіонів України, які склали основну групу дослідження. Дев'яносто осіб з різних причин і, в першу чергу, через фінансову неспроможність відмовились від алерген-імуноterapi і приймали симптоматичну терапію. З них 90 осіб становили контрольну групу дослідження.

Аналіз даних VAS показав, що у 1-й групі дослідження після 6 місяців терапії у перший сезонний період симптом «Ринокон'юнктивіт» зменшився майже вдвічі ( $1,4 \pm 0,8$ );  $p < 0,05$ ; а після 12 і 24 місяців SLIT дані становили  $0,94 \pm 0,4$  і  $0,42 \pm 0,1$ ;  $p < 0,01$ , відповідно. Інші симптоми також характеризувалися значним зниженням: кашель до початку терапії становив  $2,4 \pm 0,8$ , що клінічно виявлялося в наявності середньо-тяжких і тяжких симптомів кашлю у 57,1%, 57,5% та 34,7% пацієнтів всіх регіонів (табл. 1) [5, 9].

При динамічному спостереженні за проявами даного симптому простежувався надійний ( $p < 0,05$ ) регрес до  $1,5 \pm 0,07$  через 6 місяців,  $0,8 \pm 0,4$  через 12 місяців і  $0,3 \pm 0,2$  – через 24 місяці. Відтак, у 49,5% та 50,0 % осіб до кінця першого року терапії виявлено лише легкі симптоматичні прояви кашлю, а до кінця 2-го року терапії він майже зник. Ринорея, чихання, свербіж слизової оболонки носа і очей, свистяче дихання зменшились у всіх пацієнтів, які отримували SLIT (табл. 2). Серед осіб I групи суттєвих відмінностей у ефективності терапії між моно- і полісенсibilізованими пацієнтами не виявлено ( $p > 0,05$ ). Ефективність лікування SLIT не залежала від віку пацієнтів [10].

Стосовно контрольної групи пацієнтів, то вірогідної різниці показників у симптомах VAS за період спостереження не виявлено.

**Висновки.** Таким чином, у межах однієї країни існують регіональні особливості у поширенні сенсibilізації до різних видів бур'янів. Прихована сенсibilізація до амброзії все частіше виявляється у пацієнтів Західних областей України, ко-сенсibilізація полин-амброзія частіше у Східному регіоні, що пояснює найбільше вираження симптомів полінозу у липні-вересні. Використання SLIT із стандартизованими медичними алергенами при AP та/ або БА у пацієнтів різного віку є ефективним і безпечним методом лікування та дозволяє швидко (протягом перших 6 місяців SLIT) контролювати стан і покращувати якість життя пацієнтів.

Таблиця 2 – Дані візуальної аналогової шкали пацієнтів

| Симптом          | Основна група<br>(n=280) |           |            |           | Контрольна група<br>(n=90) |           |            |            |
|------------------|--------------------------|-----------|------------|-----------|----------------------------|-----------|------------|------------|
|                  | До лікування             | 6 місяців | 12 місяців | 24 місяці | До лікування               | 6 місяців | 12 місяців | 24 місяців |
| Ринокон'юктивіт  | 2,4±1,5                  | 1,4±1,2*  | 0,94±0,8*  | 0,42±0,6* | 2,4±1,4                    | 2,3±1,3   | 2,1±0,9    | 2,1±0,7    |
| Риніт            | 2,3±0,9                  | 0,8±0,4*  | 0,6±0,6*   | 0,3±0,5*  | 1,9±0,9                    | 1,5±0,9   | 2,4±1,3    | 2,3±1,2    |
| Свистяче дихання | 1,85±1,3                 | 0,6 ±0,6* | 0,4±0,4*   | 0,36±0,6* | 1,7±1,3                    | 0,9±0,4   | 0,8±0,4    | 1,2±0,9    |
| Свербіж          | 0,3±0,9                  | 0,09±0,9  | 0,05±0,3   | 0,05±0,2  | 0,05±0,3                   | 0,05±0,3  | 0,04±0,2   | 0,04±0,2   |
| Чихання          | 1,9±1,4                  | 1,5±1,09  | 0,7±0,4*   | 0,5±0,11* | 2,3±1,09                   | 1,4±0,6   | 1,7±0,6    | 2,3±0,8    |
| Кашель           | 2,4±1,4                  | 1,5±0,07  | 0,8±0,4*   | 0,3±0,2*  | 2,7±1,2                    | 1,5±0,7   | 1,6±0,4    | 2,3±0,9    |

**Примітка:** \* $p < 0,05$  – достовірна різниця між показниками груп порівняння.

**Перспективи подальших досліджень.** Для покращення якості лікування алергічної патології, у тому числі полінозу, рекомендовано впровадження алергічного паспорту пацієнта для корекції способу життя і персоналізованого вибору тактики лікування з досягненням його максимальної ефективності. З профілактичною метою – пацієнтам, для уник-

нення контакту з алергенами, необхідно враховувати регіональні особливості поширення алергенних компонентів різних рослин. Для покращення якості життя пацієнтів з пилковою алергією в перспективі постає необхідність модифікувати зелене довкілля населених пунктів з урахуванням проблем мешканців-алергіків.

## References

1. Harib V, Zubchenko SO, Chop'yak VV, Hayevska V., Hayevskiy V. Molekulyarnyi ohlyad sensybilizatsiyi do pylku bur'yaniv i mozhlyvosti yoho klinichnoho zaprovadzhennya v Ukraini dlya vyboru optymalnoi alerhen-imunoterapiyi [Molecular review of sensitization to pollen and the possibility of its clinical implementation in Ukraine for the selection of optimal allergen-immunotherapy]. *Zhurnal vushnykh, nosovykh i horlovykh khvorib*. 2016; 6: 28–41. [Ukrainian]
2. Bezdetko TV, Yurev SD, Khokhuda ON, Kasyan NV, Eremenko GV. Iz istorii sornykh trav. Opasnost pyltsevoy allergii [From the history of weeds. Danger of pollen allergies]. *Klinichna imunologiya. Alergologiya. Infektologiya*. 2017; 1: 26-9. [Russian]
3. Gadermaier G, Hauser M, Ferreira F. Allergens of weed pollen: an overview on recombinant and natural molecules. *Methods*. 2014 Mar 1; 66(1): 55-66. PMID: 23806644. doi: 10.1016/j.ymeth.2013.06.014
4. Wolf M, Twaroch TE, Huber S, Reithofer M, Steiner M, Aglas L, et al. Amb a 1 isoforms: unequal siblings with distinct immunological features. *Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2017 Dec; 72(12): 1874-82. PMID: 28464293. PMCID: PMC5700413. doi: 10.1111/all.13196
5. Pfaar O, Bastl K, Berger U, Buters J, Calderon MA, Clot B, et al. Defining pollen exposure times for clinical trials of allergen immunotherapy for pollen-induced rhinoconjunctivitis – an eaaci position paper. *Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2017 May; 72(5): 713-22. PMID: 27874202. doi: 10.1111/all.13092
6. Harter K, Hammel G, Krabiell L, Linkohr B, Peters A, Schwetmann L, et al. Different psychosocial factors are associated with seasonal and perennial allergies in adults: cross-sectional results of the kora ff4 study. *International Archives of Allergy and Immunology*. 2019 Apr 24; 179: 262-72. PMID: 31018198. doi: 10.1159/000499042
7. Bogawski P, Grewling Ł, Frątczak A. Flowering phenology and potential pollen emission of three artemisia species in relation to airborne pollen data in poznań (Western Poland). *Aerobiologia*. 2016; 32: 265-76. PMID: 27340330. PMCID: PMC4871921. DOI:10.1007/s10453-015-9397-z
8. Bousquet J, Heinzerling L, Bachert C, Papadopoulos NG, Bousquet PJ, Burney PG, et al. Practical guide to skin prick tests in allergy to aeroallergens. *Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2012 Jan; 67(1): 18-24. PMID: 22050279. doi: 10.1111/j.1398-9995.2011.02728.x
9. Chen KW, Marusciac L, Tamas PT, Valenta R, Panaitescu C. Ragweed pollen allergy: burden, characteristics, and management of an imported allergen source in Europe. *Int Arch Allergy Immunol*. 2018; 176(3-4): 163-80. PMID: 29788026. doi: 10.1159/000487997
10. Pfaar O, Lang S, Pieper-Fürst U, Astvatsatourov A, Gerich F, Klimek L, et al. Ultra-short-course booster is effective in recurrent grass pollen-induced allergic rhinoconjunctivitis. *Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2018 Jan; 73(1): 187-95. PMID: 28675499. PMCID: PMC5763416. doi: 10.1111/all.13240

УДК 616-022.82-092:612.017]-085.371(477)

# РЕГИОНАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ СЕНСИБИЛИЗАЦИИ И ЭФФЕКТИВНОСТЬ СУБЛИНГВАЛЬНОЙ ИММУНОТЕРАПИИ К СОРНЯКАМ В УКРАИНЕ

*Зубченко С., Шарикадзе Е., Охотникова Е.,  
Ерёменко Г., Белоус В., Бездетко Т.*

**Резюме.** На территории Украины распространены различные виды сорных растений с аллергенными свойствами. Одни из самых распространенных в мире и клинически значимые аллергены сорняков находятся в пыльце полыни, амброзии, лебеде, подорожнике, чертополохе. Аллергия к пыльце сорняков считается поздней волной поллиноза, который длится со второй половины лета и до первых заморозков. Сезонный аллергический ринит или поллиноз проявляется четкой ежегодной сезонностью симптомов аллергического ринита и конъюнктивита, пищевой сенсibilизацией, метеозависимостью, что существенно снижает качество жизни пациентов. На сегодня единственным методом этиопатогенетического лечения сезонной аллергии является аллерген-специфическая иммунотерапия (АСИТ). Эффективность АСИТ напрямую зависит от правильно диагностированного причинного аллергена. Проанализированы региональные особенности проявлений аллергии к пыльце сорняков с учетом клинических симптомов, применением кожных проб, молекулярной алергодиагностики. Большинство исследованных пациентов были полисенсibilизированы и демонстрировали положительные кожные тесты к полыни и амброзии в сочетании с аллергенами клещей домашней пыли, трав, деревьев и других аллергенов. Выявлены региональные особенности сенсibilизации к пыльце различных сорняков. Положительные кожные пробы к полыни определялись в 1,2 раза чаще среди пациентов западных областей по сравнению с центральным и восточным регионами. Сенсibilизация к амброзии, наоборот, в 3,2 раза чаще наблюдалась среди пациентов Центрального региона при сравнении с Западным и в 1,3 раза больше среди пациентов Восточного при сравнении с Центральным регионом. Данные компонентной диагностики подтверждали результаты кожных проб в среднем в 94,8% (полынь) и 90,9% (амброзия) случаев. Согласно результатам молекулярных исследований проведена АСИТ в течение 2 лет. Лечение получали 280 пациентов Западного, Центрального и Восточного регионов Украины, которые составили основную группу исследования и 90 пациентов составили контрольную группу и получали только симптоматическую терапию. У пациентов, принимавших АСИТ сублингвально определены более низкие показатели визуально аналоговой шкалы ( $p < 0,05$ ) по сравнению с пациентами, которые принимали симптоматическую терапию. Своевременная и правильно проведенная АСИТ стандартизированными медицинскими аллергенами при сезонном аллергическом рините является эффективным и безопасным методом лечения и позволяет быстро контролировать состояние и улучшать качество жизни пациентов.

**Ключевые слова:** полынь, амброзия, молекулярная диагностика, визуально аналоговая шкала, эффективность сублингвальной иммунотерапии.

UDC 616-022.82-092:612.017]-085.371(477)

## *Regional Features of Sensitization and the Effectiveness of Sublingual Immunotherapy to Weeds in Ukraine*

*Zubchenko S., Sharikadze O., Okhotnikova O.,  
Yeryomenko G., Bilous V., Bezditko T.*

**Abstract.** Various species of weed plants with allergenic properties are widespread on the territory of Ukraine. The most common and clinically important weed plant allergens are present in the pollen of the wormwood, ragweed, goosefoot, plantain and Russian thistle. Allergy to the weed plant pollen is regarded as the late wave of pollinosis. The latter lasts from the second half of summer (the end of July-August) till the first frosts. Seasonal allergic rhinitis, or pollinosis, is revealed by a clear annual seasonal prevalence of symptoms and signs of allergic rhinitis and conjunctivitis, food sensitization and weather sensitivity, these disorders significantly decreasing the quality of life of patients.

**Material and methods.** 2050 patients aged from 3 to 65 years old were examined, of which 820 (40%) – Central (Kyiv, Vinnytsya, Chernihiv oblasts), 580 (28.3%) – Western (Lviv, Ternopil, Ivano-Frankivsk, Volyn oblasts), 650 (31.7%) of the Eastern (Kharkiv, Sumy) regions of Ukraine.

**Results and discussion.** Regional peculiarities of allergy manifestations were analyzed with use of skin tests, consideration of clinical symptoms and signs, and molecular allergy diagnosis. Monosensitization most commonly occurred to house dust mites, mixtures of spring trees, mixtures of herbs, cats and *Alternaria alternata*. Simultaneously, most patients were polysensitized and demonstrated positive skin prick tests to the



wormwood and ragweed. Positive skin tests to the wormwood were revealed 1.2 times more frequently in patients from the west provinces versus those from the central ones. On the contrary, sensitization to the ragweed was observed 3.2 times more commonly in patients from the Central Region and 1.3 times more in patients from the East Region versus the Central one. Data of component diagnosis confirmed results of skin tests in 80% of cases. According to the results of molecular studies, immunotherapy with allergens was provided during 2 years. The treatment involved 280 patients from the West, Central and East Regions of Ukraine, who made up the treatment group, and 90 cases, who formed the control group. The patients, who were given sublingual allergen immunotherapy, revealed reliably lower values by the visual analogue scale ( $p < 0.05$ ) versus the patients, for whom symptomatic therapy was administered. The use of sublingual allergen immunotherapy with standardized medical allergens for allergic rhinitis in patients at different age is an effective and safe method of treatment, which makes it possible to rapidly control the patients' state and improve their quality of life. For preventive purposes and in order to avoid contact with allergens, it is necessary to take into account regional peculiarities of the spread of allergenic components of various plants.

**Conclusions.** In order to improve the quality of life of patients with pollen allergy in future, it is necessary to modify the green environment of settlements taking into account the problems of allergic people.

**Keywords:** wormwood, ragweed, molecular diagnosis, visual analogue scale, efficacy of sublingual allergen immunotherapy.

*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 02.06.2019 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs04.05.142

УДК 616.12-008.46-092:616-056.52:612.392.61

Лазіди К. Л., Рудик Ю. С.

## ФАКТОРИ, АСОЦІЙОВАНІ З РОЗВИТКОМ КАРДІОРЕНАЛЬНОГО СИНДРОМУ 2 ТИПУ ПРИ ХРОНІЧНІЙ СЕРЦЕВІЙ НЕДОСТАТНОСТІ ТА ЗБЕРЕЖЕНІЙ СКОРОТЛИВІЙ ФУНКЦІЇ ЛІВОГО ШЛУНОЧКА

ДУ «Національний інститут терапії ім. Л. Т. Малої НАМН України», Харків, Україна

lazidi.katerina@gmail.com

У статті наведено дані дослідження, присвяченого аналізу факторів, асоційованих з розвитком кардіоренального синдрому 2 типу при хронічній серцевій недостатності та збереженій скоротливій функції лівого шлуночка.

Було проведено проспективне спостереження за 146 особами з хронічною серцевою недостатністю та збереженою фракцією викиду лівого шлуночка.

Встановлено, що факторами, асоційованими з підвищеним ризиком розвитку кардіоренального синдрому 2 типу у хворих з хронічною серцевою недостатністю є вік хворих старше 55 років та індекс маси тіла більше  $32 \text{ кг/м}^2$  відповідно ( $p < 0,05$ ). Виявлено вірогідний зворотній кореляційний зв'язок між функціональним станом нирок та масою тіла у хворих з серцевою недостатністю ( $r = -0,32$ ,  $p < 0,05$ ).

Доведено збільшення очікуваної частоти – з 0,2 до 0,48 подій у вигляді хронічної хвороби нирок на 100,0 випадків хронічної серцевої недостатності при підвищенні ІМТ з 24,9 до більше 30,0 одиниць. Серед лабораторних показників вірогідний ризик зниження швидкості клубочкової фільтрації у хворих з хронічною серцевою недостатністю отримано при більш низькому рівні гемоглобіну та гематокри-ту ( $p < 0,05$ ).

Вірогідним фактором ризику кардіоренального синдрому 2 типу у хворих з хронічною серцевою недостатністю є наявність гіпонатріємії: встановлено більшу частоту хворих з гіпонатріємією при зниженій до  $60 \text{ мл/хв/м}^2$  ШКФ – 36,0% проти 24,0% з нормальною швидкістю клубочкової фільтрації. Відносний ризик – 1,47 [1,01-2,14] ( $p < 0,05$ ), шанси – 1,74 [1,0-3,02] ( $p < 0,05$ ). Зниження рівня натрію менше  $125 \text{ ммоль/л}$  підвищує ризик кардіоренального синдрому на 47,0 %.

Встановлено прямий вірогідний кореляційний зв'язок між рівнем альдостерону та вмістом креатиніну ( $r = 0,41$ ,  $p < 0,05$ ), зі зворотною залежністю між вмістом альдостерону та швидкості клубочко-

вої фільтрації ( $r = -0,43$ ,  $p < 0,05$ ). Запропоновано математичну модель лінійної регресії взаємозв'язку між вмістом проBNP, альдостерону та рівнем швидкості клубочкової фільтрації при хронічній серцевій недостатності: Альдостерон =  $68,08 - \text{ШКФ} \cdot 0,049$ ; NTproBNP =  $399,35 - \text{ШКФ} \cdot 0,151$ .

**Ключові слова:** хронічна серцева недостатність, кардіоренальний синдром.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Наукова робота проведена у рамках НДР на тему: «Розробити методи профілактики несприятливого перебігу хронічної серцевої недостатності з урахуванням генетичного, імунно-запального, гормонального статусу та супутньої патології», № держ. реєстрації 0116U003038.

**Вступ.** Взаємодія нирок та серцево-судинної системи є багатогранною та найчастіше вибудовується за механізмом зворотнього зв'язку [1]. При хронічній серцевій недостатності (ХСН) розвиток реноваскулярної патології є окремою проблемою, яка клінічно маніфестує у вигляді хронічної хвороби нирок (ХХН) [2, 3]. За даними літератури понад 50% хворих з СН страждають від порушення функції нирок, вважається що СН є одним з провідних факторів патогенезу ниркової дисфункції [4]. Двосторонньо спрямовані взаємовідносини серце – нирки визначено поняттям «Кардіоренальний синдром». До останнього часу не існувало чітко уніфікованої позиції відносно дефініції кардіоренального синдрому. У 2010 році був опублікований погоджувальний документ Cardiorenal syndromes: Report from the consensus conference of the acute dialysis quality initiative [5]. Дослідники вживають термін кардіоренальний синдром як одночасну наявність у хворого дисфункції серця і нирок. У вузькому сенсі кардіоренальний синдром визначають як погіршення функції нирок у хворих з ХСН за час госпіталізації, що сприяє прогресуванню патологічних змін в цих органах аж до розвитку їх недостатності. При синдромі ХСН внаслідок низького серцевого

викиду та/чи значного підвищення венозного тиску спостерігається неадекватна перфузія нирок, наслідком чого є розвиток «застійної нирки» [6, 7, 8].

Тобто, останнім часом сформувалась уява про існування потенційного зв'язку між міокардіальною та нирковою функціями, порушення яких опосередковано різними патофізіологічними механізмами, проте сприяє взаємному прогресуванню з виникненням кардіоваскулярних подій та ниркової недостатності, що спричиняє несприятливий синергічний вплив на найближчий та віддалений прогноз [9].

Не викликає сумнівів, що хворі з поєднаною серцево-судинною та ренальною патологією повинні розглядатись як окрема група. Тому актуальним залишається вивчення факторів, асоційованих з нирковою дисфункцією у хворих з ХСН, патогенетичних механізмів розвитку даного стану, оцінка загального прогнозу, а також розробка діагностично-лікувальних алгоритмів для цієї категорії хворих.

**Мета дослідження** – дослідити та оцінити фактори, асоційовані з розвитком кардіоренального синдрому 2 типу при ХСН та збереженій скоротливій функції лівого шлуночка.

**Матеріал та методи дослідження.** Було проведено проспективне спостереження за 146 особами з ХСН зі збереженою фракцією викиду лівого шлуночка. Серед обстежених було 114 жінок (78,0%) та 62 чоловіки (22,0%), середній вік становив  $62,0 \pm 12,3$  років.

Всім пацієнтам проводили обов'язкові скринінгові методи дослідження. Верифікацію ХСН та визначення функціонального класу проводили з використанням критеріїв, рекомендованих Європейським товариством кардіологів в 2016 році.

Поставлені завдання вирішувалися за допомогою клінічних, функціональних, інструментальних і лабораторних методів дослідження. Проводилась ЕКГ, ЕхоКГ; лабораторні дослідження включали визначення загально-клінічних показників, ХС, ЛПНЩ, ЛПДНЩ, ЛПВЩ, рівня натрію, калію, альдостерону та NTproBNP.

Визначення NTproBNP в сироватці крові проводили методом імуноферментного аналізу за допомогою набору реактивів "ІФА-БЕСТ" (ЗАТ "Вектор-Бест", Росія). Альдостерон в сироватці крові визначали імуноферментним методом за допомогою реактивів Aldosteron ELISA (DRG Instruments GmbH, Німеччина). Вміст іонів натрію в сироватці крові досліджували за допомогою реагентів для фотометричного визначення (уранілацетатний реагент) (DAC – SpectroMed, Молдова).

Оцінка швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) проводилась за формулою Кокрофта-Голта. Зниженою функцією нирок вважали випадки, де ШКФ складала менше 60 мл/хв/м<sup>2</sup>.

Для статистичного аналізу отриманих результатів використовували пакет програм обробки даних загального призначення Statistica for Windows версії 7.0 (Stat Soft inc., США). Кількісні показники представлені у вигляді середнє±стандартне відхилення. Оцінка ризику настання несприятливої події проводилась з врахуванням абсолютного (AR) та відносного (RR) ризиків, а також відношення шансів (OR). При  $p < 0,05$  розбіжності вважали статистично вірогідними.

Всі хворі надали інформовану згоду на участь в дослідженні. Протокол обстеження був затверджений на засіданні адміністрації ДУ «Національний інститут терапії ім. Л. Т. Малої НАМН України» (м. Харків) та складений відповідно до основних принципів Гельсінкської декларації з біомедичних досліджень.

**Результати дослідження.** Отримано асоціацію кардіоренального синдрому 2 типу з віком та підвищеним індексом маси тіла пацієнтів (ІМТ). Як видно з даних, представлених у таблиці 1, у хворих з ХСН зі зниженою ШКФ ( $\leq 60$  мл/хв/м<sup>2</sup>) частіше зустрічались особи старшого віку, які страждали ожирінням ( $p < 0,05$ ).

**Таблиця 1** – Співвідношення розвитку кардіоренального синдрому з віком та ІМТ

| Показник   | ШКФ збережена<br>n=62 | ШКФ знижена<br>n=84 | p     |
|------------|-----------------------|---------------------|-------|
| Вік (M±SD) | 55,2±6,6              | 59,1±5,1            | <0,05 |
| ІМТ (M±SD) | 28,6±5,5              | 32,9±5,2            | <0,05 |

**Примітка:** p – вірогідність різниці показників.

Встановлено вірогідний зворотній кореляційний зв'язок між функціональним станом нирок та масою тіла у хворих з серцевою недостатністю ( $r = -0,32$ ,  $p < 0,05$ ) (рис. 1).

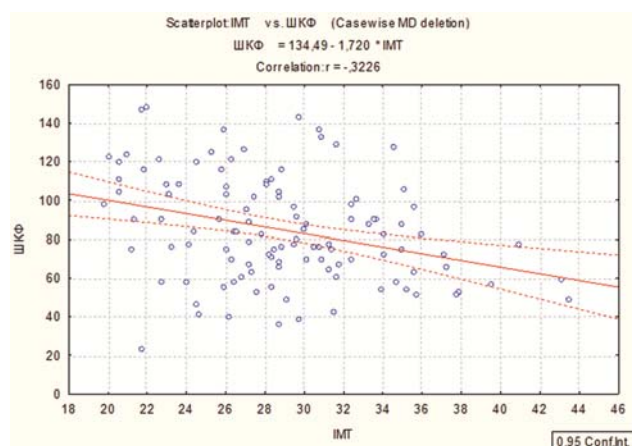


**Рис. 1.** Кореляційний зв'язок між ШКФ та ІМТ у пацієнтів з ХСН

Аналіз частоти випадків зниження ШКФ менше 60 мл/хв/м<sup>2</sup> залежно від ІМТ представлений в **таблиці 2**. Виявлено зростання очікуваної частоти ХХН з 0,2 до 0,48 подій на 100,0 випадків ХСН при підвищенні ІМТ від 24,9 до >30,0 умовних одиниць, величина ВШ при цьому збільшувалась з 1,0 до 2,41. Розрахунковий  $\chi^2$  в тесті Мантеля-Хенцеля для лінійного тренду дорівнював 1,34, проте не сягав порога достовірності ( $p=0,24$ ).

**Таблиця 2** – Частота випадків зниження ШКФ менше 60 мл/хв/м<sup>2</sup> у хворих з ХСН залежно від ІМТ

| ІМТ                 | Число хворих з ХХН | Число хворих без ХХН | Очікувана частота | ВШ   |
|---------------------|--------------------|----------------------|-------------------|------|
| 18,5-24,9<br>n=12   | 2                  | 10                   | 0,2               | 1,0  |
| 25,0-30,0<br>n=38   | 8                  | 30                   | 0,27              | 1,33 |
| більше 30,0<br>n=40 | 13                 | 27                   | 0,48              | 2,41 |
| Всього<br>n=90      | 23                 | 31                   |                   |      |

**Примітка:** ВШ – відношення шансів; ІМТ – індекс маси тіла; ХХН – хронічна хвороба нирок.

Аналіз лабораторних показників показав, що зниження клубочкової фільтрації у хворих з ХСН частіше супроводжувалось нижчими показниками гемоглобіну та гематокриту ( $p<0,05$ ) (**табл. 3**).

**Таблиця 3** – Зв'язок розвитку кардіоренального синдрому з показниками гемограми

| Показник          | ШКФ збережена<br>n=62 | ШКФ знижена<br>n=84 | p     |
|-------------------|-----------------------|---------------------|-------|
| Еритроцити (M±SD) | 4,25±1,41             | 4,21±1,27           | >0,05 |
| Гемоглобін (M±SD) | 131,4±9,81            | 121,7±8,79          | <0,05 |
| Гематокрит        | 0,49±0,09             | 0,47±0,08           | <0,05 |
| ШОЕ (M±SD)        | 12,7±4,14             | 13,1±5,18           | >0,05 |
| Лейкоцити (M±SD)  | 6,78±3,94             | 6,56±4,14           | >0,05 |

**Примітка:** p – вірогідність різниці показників.

При дослідженні співвідношення зниженої ШКФ та рівня натріємії. Першим кроком був аналіз середніх величин вмісту натрію в групах хворих зі зниженою та нормальною ШКФ, що наведено на **рисунку 2**.

Встановлено, що у хворих із ШКФ < 60 мл/хв/м<sup>2</sup> частіше (36,0%) виявляється гіпонатріємія (рівень Na < 135 ммоль/л), ніж у пацієнтів з нормальною ШКФ (24,0%,  $p=0,05$ ). При цьому відносний ризик розвитку гіпонатріємії становить 1,47 [1,01-2,14] ( $p<0,05$ ), відношення шансів – 1,74 [1,0-3,02] ( $p<0,05$ ) (**табл. 4**).

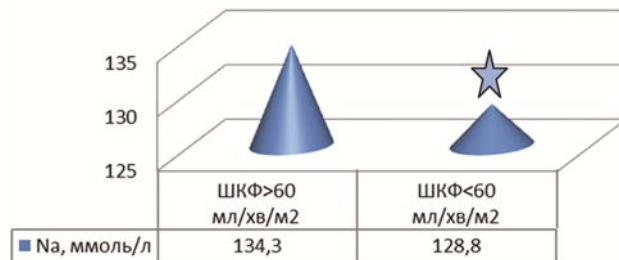


**Рис. 2.** Вміст рівня натрію в групах з нормальною та зниженою ШКФ

**Примітка:** вірогідна різниця між групами порівняння ( $p<0,05$ ).

**Таблиця 4** – Асоціація зниженої ШКФ та гіпонатріємії при ХСН

| Показник                              | АР, % | ВР [95%ДІ]          | ВШ [95%ДІ]         |
|---------------------------------------|-------|---------------------|--------------------|
| ШКФ < 60 мл/хв/м <sup>2</sup><br>n=62 | 36,0  | 1,47<br>[1,01-2,14] | 1,74<br>[1,0-3,02] |
| ШКФ ≥ 60 мл/хв/м <sup>2</sup><br>n=84 | 24,0  | $p<0,05$            | $p<0,05$           |

**Примітка:** АР – абсолютний ризик; ВР – відносний ризик; ВШ – відношення шансів; p – вірогідність різниці показників.

Асоціація розвитку кардіоренального синдрому з важкою гіпонатріємією наведена в **таблиці 5**. Зниження рівня натрію менше 125 ммоль/л (важка гіпонатріємія) порівняно з легкою гіпонатріємією підвищує ризик кардіоренального синдрому в 2,7 рази (відносний ризик 2,66 ( $p<0,05$ ) та відношення шансів 7,64 ( $p<0,05$ )).

**Таблиця 5** – Вірогідність асоціації важкої гіпонатріємії та розвитку кардіоренального синдрому

| Показник                    | АР, % | ВР [ДІ,%]           | ВШ [ДІ,%]           |
|-----------------------------|-------|---------------------|---------------------|
| Важка гіпонатріємія<br>n=8  | 75,0  | 2,66<br>[1,40-5,05] | 7,64<br>[1,33-43,8] |
| Легка гіпонатріємія<br>n=39 | 28,0  | $p<0,05$            | $p<0,05$            |

**Примітка:** АР – абсолютний ризик; ВР – відносний ризик; ВШ – відношення шансів; ДІ – довірчий інтервал; p – вірогідність різниці показників.

Встановлено прямий вірогідний кореляційний зв'язок між рівнем альдостерону та вмістом креатиніну ( $r=0,41$ ,  $p<0,05$ ) і зворотно залежність між вмістом альдостерону та ШКФ ( $r=-0,43$ ,  $p<0,05$ ), **рис. 3, 4**.

При оцінці ролі натрійуретичного пептиду в розвитку хронічного кардіоренального синдрому при ХСН нами були отримані дані, що свідчать про погіршення функції нирок по мірі зростання концентрації NTproBNP у плазмі крові (**рис. 5, 6**).



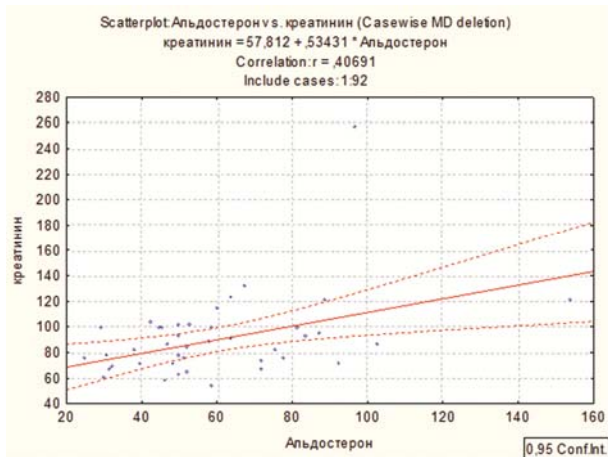


Рис. 3. Кореляційний зв'язок між вмістом креатиніну та рівнем альдостерону у пацієнтів з ХСН

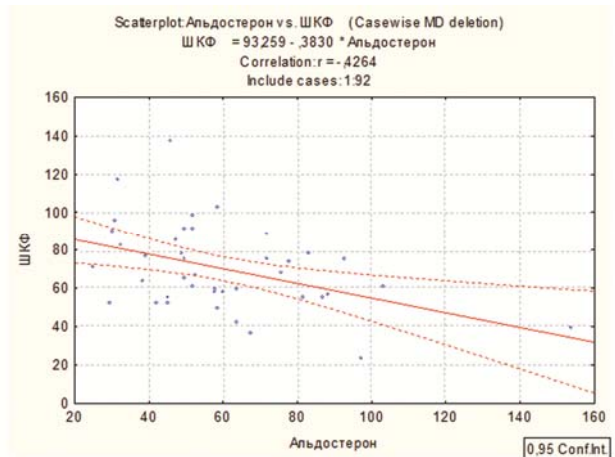


Рис. 4. Кореляційний зв'язок між ШКФ та рівнем альдостерону у пацієнтів з ХСН

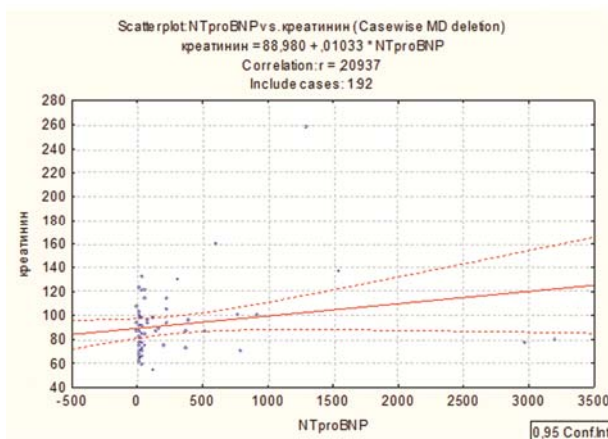


Рис. 5. Зв'язок між рівнем креатиніну та вмістом NTproBNP

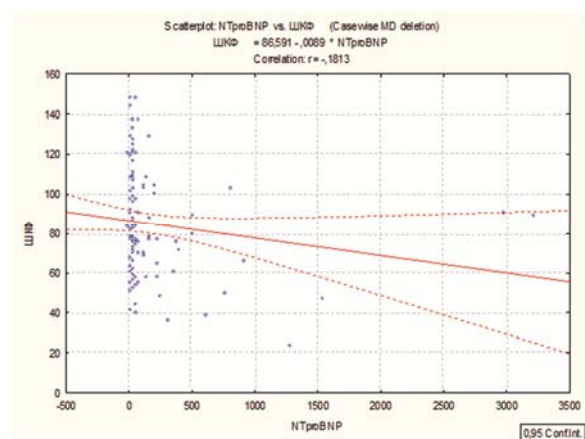


Рис. 6. Зв'язок між ШКФ та вмістом NTproBNP у пацієнтів з ХСН

Серцево-судинні захворювання (ССЗ) є однією з найчастіших причин ХСН, а остання є незалежним фактором ризику розвитку серцево-судинної патології та смертності. Існує чіткий зв'язок між зниженням ШКФ та ризиком серцево-судинних ускладнень. Враховуючи глобальне зростання провідних причин ХСН – цукрового діабету, артеріальної гіпертензії, ожиріння та ХСН – невинне збільшення кількості хворих ХСН є свого роду «німою епідемією», оскільки часто захворювання нирок є «лабораторною знахідкою» під час звертання за медичною допомогою внаслідок інших причин [10].

**Обговорення отриманих результатів.** З'являється все більше фактів про роль ожиріння не тільки у розвитку та прогресуванні ХСН, але і у ранньому формуванні кардіоренального синдрому [11]. Результати нашого дослідження виявили зворотній зв'язок між функціональним станом нирок та ІМТ у хворих із ХСН. Крім того ми встановили, що зниження ШКФ у цих пацієнтів супроводжується

зростанням вмісту альдостерону у плазмі крові, який на думку деяких авторів може бути незалежною детермінантою ураження нирок та розвитку у них мікроальбумінурії [11, 12]. Отримані нами дані свідчать про наявність зв'язку між порушенням обміну натрію і розвитком кардіоренального синдрому при декомпенсації ХСН. Вони узгоджуються з результатами багатьох досліджень, в яких показано, що порушення внутрішньониркового балансу між ангіотензином II та NO на фоні прогресування ХСН супроводжується погіршенням обміну натрію у нирках [13]. Опосередкована нейрогуморальною активацією затримка натрію і води нирками призводить до прогресування дисфункції серця, сприяючи ще більшому порушенню функції нирок. Виявлене нами наростання гіпонатріємії у хворих із ШКФ < 60 мл/хв/м<sup>2</sup> може бути проявом компенсаторної активації системи аргінін-вазопресину при прогресуванні ХСН і бути раннім маркером гіперперфузії життєво важливих органів, відображаючи несприятливий

перебіг захворювання, у тому числі розвиток кардіоренального синдрому [14]. Про те, що несприятливий перебіг ХСН асоціюється з погіршенням ниркової функції, свідчить неухильний ріст концентрації NTproBNP у обстежених нами хворих. Роль натрійуретичних пептидів (НУП) у порушенні функціонального стану нирок на сьогоднішній день вивчена не достатньо. Відомо, що зростання рівня НУП внаслідок гемодинамічного перевантаження серця тормозить реабсорбцію натрію та води, знижуючи секрецію реніна та альдостерона. На початкових етапах ХСН це сприяє збереженню функції нирок, але в подальшому, незважаючи на продукцію НУП, розвивається резистентність до їхньої дії. Тобто з часом, нефропротективна дія НУП вичерпується, що призводить до порушення гемодинаміки у нирках та зниження ШКФ [15]. Таким чином, розуміння тонких механізмів взаємозв'язку між ХСН та порушенням функції нирок може стати ключем до пошуку ефективних методів профілактики і лікування як ХСН та захворювань нирок.

**Висновки.** На основі проведеного дослідження нами встановлено, що:

1. Кардіоренальний синдром 2 типу у хворих з ХСН частіше розвивається у хворих старших 55 років та ІМТ понад 32 кг/м<sup>2</sup> (p<0,05). Існує зворотній кореляційний зв'язок між функціональним станом нирок та масою тіла у хворих із ХСН (r=-0,32, p<0,05).
2. Зниження ШКФ у хворих з ХСН асоціюється з нижчими рівнями гемоглобіну та гематокриту (p<0,05).
3. Фактором ризику кардіоренального синдрому 2 типу у хворих з ХСН є наявність та вираженість гіпонатріємії: встановлено вищу частоту хворих з гіпонатріємією при ШКФ <60 мл/хв/м<sup>2</sup> – 36,0% проти 24,0% у осіб з нормальною ШКФ (p<0,05).
4. Зростання концентрації NTproBNP та альдостерону плазми крові у хворих із ХСН асоціюється з погіршенням функції нирок.

**Перспективами подальших досліджень** стане ретельне вивчення патогенетичних механізмів розвитку кардіоренального синдрому 2 типу, розробка діагностичної та лікувальної тактики у цієї категорії хворих.

## References

1. Chawla LS, Eggers PW, Star RA, Kimmel P. Acute kidney injury and chronic kidney disease as interconnected syndromes. *N Engl J Med*. 2014; 371(1): 58-66. PMID: 24988558. DOI: 10.1056/NEJMra1214243
2. Damman K, Testani JM. The kidney in heart failure: an update. *Eur Heart J*. 2015; 36(23): 1437-44. PMID: 25838436. PMID: PMC4465636. DOI:10.1093/eurheartj/ehv010
3. Testani JM, Kimmel SE, Dries DL, Coca SG. Prognostic importance of early worsening renal function after initiation of angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy in patients with cardiac dysfunction. *Circ Heart Fail*. 2011; 4(6): 685-91. PMID: 21903907. PMID: PMC3248247. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.111.963256
4. Vesnina ZhV, Arseneva YuA. Kardiorrenalnyy sindrom: sovremennye vzglyady na problemu vzaimosvyazi zabolevaniy pochk i serdechno-sosudistoy sistemy [Cardiorenal syndrome: current views on the relationship of kidney disease and the cardiovascular system]. *Klinicheskaya meditsina*. 2012; 7: 8-14. [Russian]
5. McCullough PA, Haapio M, Mankad S, Zamperetti N, Massie B, Bellomo R, et al. Prevention of cardio-renal syndromes: workgroup statements from the 7 th ADQI Consensus Conference. *Nephrol Dial Transplant*. 2010; 25(6): 1777-84. doi: 10.1093/ndt/gfq180
6. Xue Y, Xu B, Su C, Han Q, Wang T, Tang W. Cardiorenal syndrome in incident peritoneal dialysis patients: What is its effect on patients' outcomes? *PLoS One*. 2019; 14(6): e0218082. PMID: 31173609. PMID: PMC6555513. DOI: 10.1371/journal.pone.0218082
7. Agrawal A, Naranjo M, Kanjanahattakij N, Rangaswami J, Gupta S. Cardiorenal syndrome in heart failure with preserved ejection fraction-an under-recognized clinical entity. *Heart Fail Rev*. 2019; 24(4): 421-37. PMID: 31127482. DOI:10.1007/s10741-018-09768-9
8. Brandenburg V, Heine GH. The Cardiorenal Syndrome. *Dtsch Med Wochenschr*. 2019; 144(6): 382-6. PMID: 30870868. DOI:10.1055/a-0661-4456
9. Ronco C, Bellasi A, Di Lullo L. Cardiorenal Syndrome: An Overview. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2018; 25(5): 382-90. PMID: 30309455. DOI: 10.1053/j.ackd.2018.08.004
10. McCullough PA, Li S, Jurkovic CT, Stevens LA, Wang C, Collins AJ, et al. CKD and cardiovascular disease in screened high risk volunteer and general populations: the Kidney Early Evaluation Program (KEEP) and National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 1999-2004. *Am J Kidney Dis*. 2008; 51(4 Suppl 2): S 38-45. doi: 10.1053/j.ajkd.2007.12.017
11. Kovesdi KP, Furs S, Zokkali K. Ozhirenie i zabolevanie pochk: skrytye posledstviya epidemii [Obesity and kidney disease: the hidden consequences of the epidemic]. *Klinicheskaya nefrologiya*. 2017; 1: 3-11. [Russian] doi: 10.1111/jorc.12194
12. Kutyrina IM, Kryachkova AA, Saveleva SA, Shestakova MV. Rol aldosterona v porazhenii pochk pri metabolicheskom sindrome, assotsirovannom s porazheniem pochk [The role of aldosterone in kidney damage in metabolic syndrome associated with kidney damage]. *Klinicheskaya nefrologiya*. 2010; 4: 34-44. [Russian]

13. Reznik EV, Nikitin IG. Kardiorenal'nyy sindrom u bolnykh s serdechnoy nedostatochnostyu kak etap kardiorenalnogo kontinuum (chast I): opredelenie, klassifikatsiya, patogeneza, diagnostika, epidemiologiya (obzor literatury) [Cardiorenal syndrome in patients with heart failure as a stage of the cardiorenal continuum (part I): definition, classification, pathogenesis, diagnosis, epidemiology (literature review)]. *Arkhiv vnutrenney meditsiny*. 2019; 9(1): 5-22. [Russian] doi: 10.20514/2226-6704-2019-9-1-5-22
14. Schrier RW, Gross P, Gheorghiade M, Berl T, Verbalis JG, Czerwiec FS, et al. Tolvaptan, a selective oral vasopressin V2-receptor antagonist, for hyponatremia. *N Engl J Med*. 2006; 355(20): 2099-112. PMID: 17105757. DOI: 10.1056/NEJMoa065181
15. Reznik EV. *Pochki kak organ-mishen pri khronicheskoy serdechnoy nedostatochnosti* [Kidneys as a target organ in chronic heart failure]. Lamber; 2011. 188 p. [Russian]

УДК 616.12-008.46-092:616-056.52:612.392.61

#### ФАКТОРЫ, АССОЦИИРОВАННЫЕ

#### С РАЗВИТИЕМ КАРДИОРЕНАЛЬНОГО СИНДРОМА 2 ТИПА

#### ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

#### И СОХРАНЕННОЙ СОКРАТИТЕЛЬНОЙ ФУНКЦИИ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА

Лазиди Е. Л., Рудык Ю. С.

**Резюме.** В статье представлены данные исследования факторов, ассоциированных с развитием кардиоренального синдрома 2 типа при хронической сердечной недостаточности и сохраненной фракцией выброса левого желудочка.

Было проведено проспективное наблюдение за 146 пациентами с хронической сердечной недостаточностью и сохраненной фракцией выброса левого желудочка.

Установлено, что факторами, ассоциированными с риском кардиоренального синдрома 2 типа при хронической сердечной недостаточности являются возраст старше 55 лет и индекс массы тела более 32 кг/м<sup>2</sup> (p < 0,05). Выявлено достоверную обратную связь между функциональным состоянием почек и массой тела у больных с сердечной недостаточностью (r = -0,32, p < 0,05).

Доказано увеличение частоты событий (с 0,2 до 0,48) в виде хронической болезни почек на 100,0 случаев хронической сердечной недостаточности при повышении ИМТ с 24,9 до более 30,0 единиц. Среди лабораторных показателей достоверный риск снижения скорости клубочковой фильтрации доказан при более низком уровне гемоглобина и гематокрита (p < 0,05).

Достоверным фактором риска кардиоренального синдрома 2 типа у больных с хронической сердечной недостаточностью было наличие гипонатриемии: 36,0% против 24,0%. Относительный риск – 1,47 [1,01-2,14] (p < 0,05), шансы – 1,74 [1,0-3,02] (p < 0,05). Снижение уровня натрия менее 125 ммоль/л повышало риск развития кардиоренального синдрома на 47,0%.

Установлена прямую достоверную связь между уровнем альдостерона и содержанием креатинина (r = 0,41, p < 0,05), с обратной зависимостью между содержанием альдостерона и скорости клубочковой фильтрации (r = -0,43, p < 0,05). Предложена модель линейной регрессии взаимосвязи между содержанием proBNP, альдостерона и уровнем скорости клубочковой фильтрации при хронической сердечной недостаточности: Альдостерон = 68,08-СКФ \* 0,049; NTproBNP = 399,35-СКФ \* 0,151.

**Ключевые слова:** хроническая сердечная недостаточность, кардиоренальный синдром.

UDC 616.12-008.46-092:616-056.52:612.392.61

#### Factors Associated with the Development of Cardiorenal Syndrome Type 2

#### in Chronic Heart Failure and Preserved Contractile Function of the Left Ventricle

Lazidi E. L., Rudyk Iu. S.

**Abstract.** The purpose of the study was to investigate and evaluate the factors associated with type 2 cardiorenal syndrome in chronic heart failure and preserved contractile function of the left ventricle.

**Material and methods.** The prospective study included 146 people with chronic heart failure and preserved contractile function (114 women (78.0%) and 62 men (22.0%), the average age was 62.0 ± 12.3 years). We used clinical, functional, instrumental and laboratory methods. Glomerular rate filtration was assessed according to the Cockcroft-Golt formula. Reduced renal function was considered in cases with glomerular rate filtration less than 60 ml/min/m<sup>2</sup>.

For statistical analysis we used software Statistica for Windows version 7.0 (Stat Soft inc., USA). Parameters are presented as mean ± standard deviation. The risk assessment for adverse event presents as absolute and relative risks and odds ratios; differences were statistically significant with p < 0.05.

*Results and discussion.* The obtained results showed that factors associated with a high risk of cardiorenal syndrome in patients with heart failure were in the age older than 55 years and body mass index more than 32 kg/m<sup>2</sup>, ( $p < 0.05$ ). The probable inverse correlation between kidney function and body mass index in patients with heart failure was ( $r = -0.32$ ,  $p < 0.05$ ).

The increase in the expected frequency from 0.2 to 0.48 events in the form of chronic kidney disease by 100.0 cases of chronic heart failure was set by the body mass index when it increased from 24.9 to 30.0 units. The laboratory parameters proved that the risk low glomerular rate filtration rate in patients with cardiorenal syndrome was obtained at lower level of hemoglobin and hematocrit ( $p < 0.05$ ).

Hyponatremia was set as probable risk factor for type 2 cardiorenal syndrome in patients with chronic heart failure: 36.0% versus 24.0%, relative risk - 1.47 [1.01-2.14] ( $p < 0.05$ ), odds ratio - 1.74 [1.0-3.02] ( $p < 0.05$ ). Reducing sodium levels below 125 mmol/l increased the risk of cardiorenal syndrome by 47.0%.

*Conclusions.* The study established direct correlation between the aldosterone and creatinine level ( $r = 0.41$ ,  $p < 0.05$ ), reversed relationship between aldosterone and glomerular filtration rate ( $r = -0.43$ ,  $p < 0.05$ ). We propose linear regression model between the content of proBNP, aldosterone and the level of glomerular filtration rate in patients with glomerular filtration rate: aldosteron =  $68.08 - GFR \cdot 0.049$ ; NTproBNP =  $399.35 - GFR \cdot 0.151$ .

**Keywords:** chronic heart failure, cardiorenal syndrome, glomerular rate filtration.

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

Стаття надійшла 08.06.2019 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування



DOI: 10.26693/jmbs04.05.149

UDC 616-089.5-083.94

Lyzohub M. V.

## HEMODYNAMICS IN DIFFERENT TYPES OF ANESTHESIA DEPENDING ON THE INITIAL BLOOD CIRCULATION REGIME DURING SPINE SURGERY IN PRONE POSITION

Sytenko Institute of Spine and Joint Pathology, Kharkiv, Ukraine

nlizogub@gmail.com

During operations in prone position, the hemodynamics of the patient is influenced by two serious factors: anesthesia and the position during operation. Nonetheless, their influence prediction has not been thoroughly studied in modern literature.

*The purpose of the study* was to justify the choice of anesthesia method for operations on the lumbar spine in the prone position.

*Material and methods.* The study involved 254 patients who underwent planned surgery for degenerative diseases of the spine. The age of patients was between 16 and 77 years ( $45.8 \pm 11.7$ ). There were 130 men (51.2%) and 124 women (48.8%). Before the operation, we examined hemodynamic changes when turning the patients to the prone position and chose the ones with labile reactions. Intraoperatively, hemodynamic reactions were compared when turning the patient to the prone position with spinal anesthesia (SA) with 0.5% hyperbaric solution of bupivacaine and total intravenous anesthesia (TIVA) based on propofol and fentanyl in standard doses.

*Results and discussion.* With the initially stable blood circulation regime, turning the patients to the prone position led to more significant hemodynamic changes in SA group than in TIVA group, but these changes did not require correction with sympathomimetics. We recorded a significant decrease in cardiac index and specific peripheral vascular resistance in SA group. With the initially labile blood circulation in SA group, a decrease in peripheral vascular resistance, cardiac index and stroke volume index in 16 % of patients led to a decrease in mean arterial pressure below 60 mm Hg. which required the correction of hemodynamics with phenylephrine, which was not observed in TIVA group.

*Conclusions.* Clinical assessment of hemodynamics with a change in body position in the preoperative period allowed identifying patients with labile reactions, who manifested a tendency to arterial hypertension and increase of peripheral vascular resistance. A greater risk of this condition occurred in younger indi-

viduals with an increased body mass index. SA inhibited the effects of the sympathoadrenal system more than propofol-based TIVA, which led to destabilization of hemodynamics in the labile circulation regime, and necessitated the introduction of  $\alpha$ 1-adrenomimetic phenylephrine. If a patient has initially labile hemodynamic response being turned to prone position, preference should be given to intravenous anesthesia based on propofol and fentanyl.

**Keywords:** hemodynamics, spine surgery, spinal anesthesia, intravenous anesthesia, prone position.

**Interrelation of work with scientific programs, plans, themes.** The study was performed in the frame of the research work "To study structural and functional changes in vertebral motor segments after their stabilization by dynamic and rigid implants in patients with lumbar osteochondrosis", State Registration Number 01166 U001087.

**Introduction.** A significant part of spinal surgery takes place in the prone position. Hemodynamic changes in response to a patient's turning may have multidirectional character, which is noted in the works of different researchers. There are several works which proved a significant decrease in the cardiac output [5, 10], as well as those which did not detect hemodynamic changes [6]. Such ambivalent results can be explained by considerable heterogeneity of examined patients, comorbid pathology, different prone positions (more than ten positions are known today), etc. Another important factor affecting the circulatory system is the use of medications, because most of the research was carried out with different types of anesthesia.

A decrease in blood pressure after performing spinal anesthesia (SA) occurs in more than 50% of cases [3]. A significant decrease in blood pressure is extremely dangerous due to the hypoperfusion of organs and tissues. During spinal surgeries in prone position, the spinal cord and the optic nerve are considered to be the most vulnerable [2]. Therefore, it is

important to predict the possibility of adverse changes in SA [7, 8]. Negative effect of general anesthesia based on propofol on hemodynamics is explained by both a direct cardio depressive effect and a decrease in peripheral vascular resistance, which is associated with its mechanism of action called postcapillary venular vasodilation [9]. Thus, during operations in prone position, the hemodynamics of the patient is influenced by two serious factors: anesthesia and the position during operation. Nonetheless, their influence prediction has not been thoroughly studied in modern literature.

**The purpose of the study** was to justify the choice of anesthesia method for operations on the lumbar spine in prone position.

**Material and methods of research.** The research was conducted at the State Institution "Sytenko Institute of Spine and Joint Pathology, NAMS of Ukraine". The study involved 254 patients who underwent planned surgery because of degenerative diseases of the spine. The age of patients was between 16 and 77 years ( $45.8 \pm 11.7$ ). There were 130 men (51.2%) and 124 women (48.8%).

Before the operation, we determined the circulatory regime of the patients by calculating the prognostic index of hemodynamic instability (PIHI). If PIHI value is more than 0.5 it indicates the lability of the circulatory regime and suggests a high probability of destabilization during anesthesia because of turning the patient into prone position, and the need to correct hemodynamics with  $\alpha_1$ -adrenomimetics [1]. PIHI exceeded 0.5 in 25 of 144 (17.4%) patients who underwent SA, and in 22 of 110 (20.0%) patients who underwent TIVA. Thus, we formed the following study groups shown in **Table 1**.

Patients with  $PIHI > 0.5$  were significantly younger and had a statistically significantly greater body mass index (BMI). Hemodynamic parameters were recorded at three stages: 1) supine position; 2) 5 minutes after turning to prone position; 3) 20 minutes after turning to the prone position. The dynamics of systolic (SAP), diastolic (DAP) and mean (MAP) arterial pressure, stroke volume index (SVI) and cardiac (CI) index, as well as systemic peripheral vascular resistance (SPVR) were studied. Arterial pressure was measured using a patient's monitor; MAP, SVI, CI and SPVR were measured by the rheographic complex of the KhAI-Medika. SA group patients were administered

3.5 ml of 0.5% hyperbaric solution of bupivacaine in a sitting position. After the local anesthetic was injected, the patient was lying on his back 5–10 minutes, and then turned to the prone position. In order to induce intravenous anesthesia followed by tracheal intubation, fentanyl 0.1 mg, propofol 2.5 mg / kg, rocuronium bromide 0.6 mg / kg were administered. Later, propofol maintenance infusion of 6–9 mg / kg was established. 5 minutes after tracheal intubation, patients turned to prone position. When MAP was reduced to 60 mm Hg, hemodynamic correction was carried out with phenylephrine (with prior administration of 0.5 mg of atropine sulfate). The distribution of patients into groups was performed using random number randomization.

The research was approved by the local bioethics committee (record No. 147 dated September 14, 2015). All patients signed a voluntary consent to conduct it. The obtained data were analyzed using the IBM SPSS 9.0 computer program. The normal distribution of the samples was checked using Kolmogorov-Smirnov test. We also calculated the mean  $\pm$  standard deviation. The differences between the groups of indicators were calculated using Student's t-test.

**Results and discussion.** *The course of SA and TIVA with the initially stable circulation ( $PIHI < 0.5$ ).* The initial hemodynamic parameters in the SA1 and TIVA 1 groups did not have significant differences (**Fig. 1**). 5 minutes after turning to prone position, the studied parameters changed as follows. MAP in both groups was significantly reduced. Moreover, in SA1 group it was significantly less than in TIVA 1 group, primarily due to SAP. The SPVR also significantly decreased in both groups, but there were no statistically significant differences between the groups. SVI in both groups decreased unreliably and equally, while CI in SA1 group decreased significantly, but still did not differ from CI in TIVA1 group. 20 minutes after turning to prone position, the difference between the groups in the level of MAP became more pronounced. While SAP continued to decline significantly in both groups, DAP continued to decrease only in SA1 group, in TIVA1 group it did not change. SPVR also continued to decline significantly in both groups, but in patients from SA1 group, this decrease was statistically more pronounced. SVI did not change significantly; CI increased insignificantly equally in both groups, but remained significantly lower the initial level.

**Table 1** – Groups of patients under study

| Group         | Anesthesia | PIHI  | Men         | Women       | BMI, kg/m <sup>2</sup> | Age, years      |
|---------------|------------|-------|-------------|-------------|------------------------|-----------------|
| SA1 (n=119)   | SA         | < 0,5 | 54 (45,4 %) | 65 (54,6 %) | 25,3 $\pm$ 2,6         | 46,5 $\pm$ 9,7  |
| SA2 (n=25)    |            | > 0,5 | 18 (72,0 %) | 7 (28,0 %)  | 31,6 $\pm$ 1,9         | 35,9 $\pm$ 8,5  |
| TIVA 1 (n=88) | GIA        | < 0,5 | 48 (54,5 %) | 40 (45,5 %) | 25,5 $\pm$ 2,5         | 49,8 $\pm$ 12,9 |
| TIVA 2 (n=22) |            | > 0,5 | 10 (45,5 %) | 12 (54,5 %) | 33,8 $\pm$ 2,5         | 37,6 $\pm$ 9,3  |

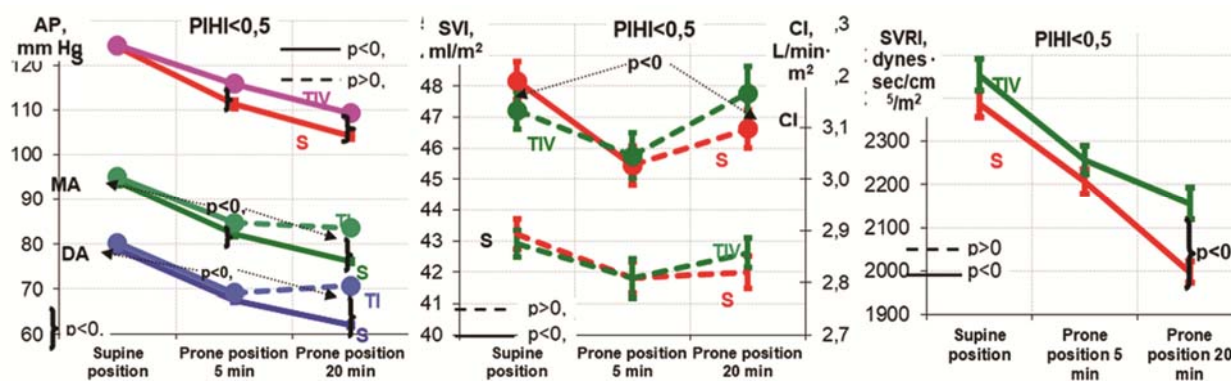


Fig. 1. Hemodynamic indicators of SA1 and TIVA 1 groups

No patient in both groups needed the correction of hemodynamics with  $\alpha$ 1-adrenomimetics. Thus, with a stable blood circulation regime ( $PIHI < 0.5$ ), despite the fact that SA has a more significant effect on hemodynamics than based on propofol TIVA, circulatory decompensation does not develop when the patient turns to prone position.

*The course of SA and TIVA with initially labile blood circulation ( $PIHI > 0.5$ ).* The baseline hemodynamic parameters of patients in SA2 and TIVA2 groups also did not differ significantly (Fig. 2), but there were significant differences between SA1 and TIVA1 groups, on the one hand, and the SA2 and TIVA2 groups, on the other (Table 2). The data presented in Table 2 indicate that patients with  $PIHI > 0.5$  had an increased tone of the sympathoadrenal system, manifested primarily in the elevated level of SPVR. Naturally, such a situation requires an increase in the strength of heart contractions to maintain a satisfactory cardiac output, which is manifested in increase of SAP. Even at rest (lying on the back without anesthesia), an increase in blood pressure did not allow achieving the same CI level as in patients with  $PIHI < 0.5$ , although this level was sufficient to maintain oxygen transport (clinical signs of circulatory failure and hypoxia were not observed). However, the impact of such aggressive factors as surgery and anesthesia, imposed increased demands on the circulatory system, and the fulfillment of these requirements was not least determined by the initial blood circulation regime and the type of anesthesia.

5 minutes after turning to prone position blood pressure in patients of both groups (SA2 and TIVA2), decreased significantly due to both SAP and DAP. Moreover, all blood pressure indicators were significantly lower in SA2 group (Fig. 2). The SPVR at this stage also decreased significantly in both groups, but there were no differences between the groups. This situation identified a significantly lower CI in SA2 group. The SI in this group was also lower, but not significantly, that is, in group TIVA2, a higher CI was achieved due to compensatory tachycardia, and the SA depressed this reaction. 20 minutes after turning to prone position, the differences in the blood pressure indexes worsened; SPVR and SVI became significant, and the patients of SA2 group were injected with phenylephrine at a rate of  $0.071 \pm 0.011$  mg / kg / min. The nature of the difference in CI preserved, but it ceased to be reliable due to the large variation of values in different patients. This can probably be explained by the instability of the blood circulation in patients of this group. Nevertheless, the obtained results allow us to conclude that with initially insufficiently stable blood circulation regime, TIVA based on propofol violates the regulation of blood circulation to a lesser extent than SA. In a recent meta-analysis [8], general and spinal anesthesia was compared during operations on the lumbar spine in prone position. The authors detected a greater incidence of intraoperative hypertension and tachycardia in the group with general anesthesia. However, the frequency of hypotension and bradycardia was the same in both groups.

Table 2 – Baseline hemodynamic parameters depending on the blood circulation regime

| Group | SAP, mm Hg. | DAP, mm Hg. | MAP, mm Hg. | SVI, ml/m <sup>2</sup> | CI, l/min·m <sup>2</sup> | SPVR, dynes sec/cm <sup>5</sup> /m <sup>2</sup> |
|-------|-------------|-------------|-------------|------------------------|--------------------------|-------------------------------------------------|
| SA1   | 124,2±12,7  | 78,9±8,1    | 94,0±9,2    | 43,2±5,4               | 3,19±0,40                | 2386±330                                        |
| SA2   | 138,2±16,6* | 86,6±9,9*   | 103,8±11,8* | 35,8±5,9*              | 2,84±0,42*               | 2968±494*                                       |
| GIA 1 | 124,5±10,6  | 80,3±7,8    | 95,1±7,9    | 42,9±4,0               | 3,13±0,34                | 2455±339                                        |
| GIA 2 | 139,7±15,3* | 86,8±6,6*   | 104,4±8,9*  | 38,1±2,3*              | 2,96±0,38*               | 2871±451*                                       |

Note: \* –  $p < 0.05$  between groups 1 and 2.

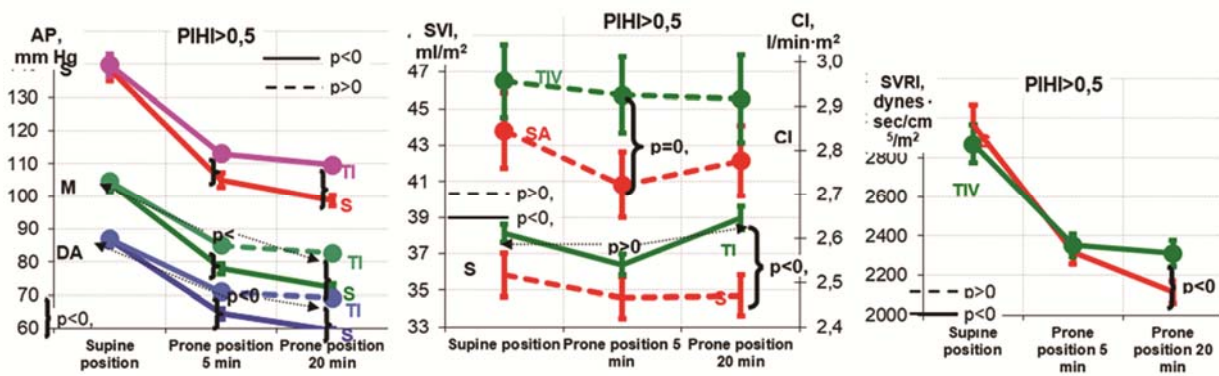


Fig. 2. Hemodynamic indicators of SA2 and TIVA2 groups

According to our research results, elderly patients are less likely to have labile hemodynamics; and spinal anesthesia can be safely administered to such patients. Our data are supported by the study [4], which demonstrates the greater hemodynamic stability of SA in elderly patients. However, the study of the hemodynamic status of patients in the preoperative period and the response to turning to prone position is an important predictive data for choosing anesthesia method.

**Conclusions.** In some patients who are elected to undergo surgery for spinal degenerative diseases in prone position, there is a labile blood circulation pattern, manifested by a tendency to arterial hypertension, increased SPVR and high tone of the sympathoadrenal system. Subarachnoid anesthesia, to a

greater extent than propofol-based intravenous anesthesia, inhibits the effects of the sympathoadrenal system, which in a labile blood circulation regime leads to destabilization of hemodynamics and necessitates the administration of  $\alpha 1$ -adrenomimetics.

Before performing an operation in prone position in patients with degenerative diseases of the spine, it is advisable to determine the initial blood circulation regime by calculating the prognostic index of hemodynamic instability. If its value is less than 0.5, it is better to use intravenous anesthesia based on propofol than subarachnoid anesthesia.

**Prospects for further research.** We plan to create an algorithm for a clinically grounded choice of anesthesia for patients with vertebral surgical interventions in prone position.

## References

1. Лизогуб М.В., Георгіянц М.А., Висоцька О.В., Порван А.П., Лизогуб К.І. Спосіб прогнозування несприятливих змін гемодинаміки на фоні спінальної анестезії. Патент України на корисну модель № 131991 A61B 5/02. – Заявл. № у 2018 08333 від 30.07.2018; Опубл. 11.02.2019, Бюл.№3. Bible J, Mirza M, Knaub M. Blood-loss Management in Spine Surgery. *Journal of the American Academy of Orthopaedic Surgeons*. 2018; 26(2); 35–44. PMID: 29303921. DOI: 10.5435/JAAOS-D-16-00184
2. Chinachoti T, Tritakarn T. Prospective study of hypotension and bradycardia during spinal anesthesia with bupivacaine: incidence and risk factors, part two. *J Med Assoc Thai*. 2007; 90(3); 492–501. PMID: 17427526
3. Finsterwald M, Muster M, Farshad M, Saporito A, Brada M, Aguirre J. Spinal versus general anesthesia for lumbar spine surgery in high risk patients: Perioperative hemodynamic stability, complications and costs. *J Clin Anesth*. 2018; 46: 3-7. PMID: 29316474. Doi: 10.1016/j.jclinane.2018.01.004
4. Kim DH, Shin S, Kim JY, Kim SH, Jo M, Choi YS. Pulse pressure variation and pleth variability index as predictors of fluid responsiveness in patients undergoing spinal surgery in the prone position. *Ther Clin Risk Manag*. 2018; 6(14): 1175-83. PMID: 30013353. PMCID: PMC6038863. DOI:10.2147/TCRM.S170395
5. Leslie K, Wu CY, Bjorksten AR, Williams DL, Ludbrook G, Williamson E. Cardiac output and propofol concentrations in prone surgical patients. *Anaesth Intensive Care*. 2011; 39(5): 868–74. PMID: 21970131. DOI: 10.1177/0310057X1103900511
6. Ławicka M, Małek A, Antczak D, Wajlonis A, Owczuk R. Non-invasive haemodynamic measurements with Nexfin predict the risk of hypotension following spinal anaesthesia. *Anaesthesiol Intensive Ther*. 2015; 47(4): 303-8. Doi: 10.5603/A1T.2015.0048
7. Meng T, Zhong Z, Meng L. Impact of spinal anaesthesia vs. general anaesthesia on peri-operative outcome in lumbar spine surgery: a systematic review and meta-analysis of randomised, controlled trials. *Anaesthesia*. 2016; 72(3): 391–401. PMID: 27770448. doi:10.1111/anae.13702
8. Willner D, Spennati V, Stohl S, Tosti G, Aloisio S, Bilotta F. Spine Surgery and Blood Loss: Systematic Review of Clinical Evidence. *Anesthesia&Analgesia*. 2016; 123(5): 1307–15. PMID: 27749350. DOI:10.1213/ANE.0000000000001485



9. Wu CY, Lee TS, Chan KC, Jeng CS, Cheng YJ. Does targeted pre-load optimization by stroke volume variation attenuate a reduction in cardiac output in the prone position. *Anesthesia*. 2012; 67(7): 760–4. PMID: 22452326. DOI: 10.1111/j.1365-2044.2012.07116.x

УДК 616-089.5-083.94

**ГЕМОДИНАМІКА ПРИ РІЗНИХ ВИДАХ АНЕСТЕЗІЇ В ЗАЛЕЖНОСТІ ВІД ВИХІДНОГО РЕЖИМУ КРОВООБІГУ ПРИ ВЕРТЕБРОЛОГІЧНИХ ОПЕРАЦІЯХ В ПОЛОЖЕННІ НА ЖИВОТІ**  
**Лизогуб М. В.**

**Резюме.** При операціях в положенні на животі гемодинаміка пацієнта знаходиться під впливом двох важливих факторів – анестезії та операційного положення – та прогнозування цих змін одночасно мало вивчено у сучасній літературі. Метою дослідження було обґрунтування вибору методу анестезії при операціях на поперековому відділі хребта в положенні на животі. Було обстежено 254 пацієнта, яким виконані планові оперативні втручання з приводу дегенеративних захворювань хребта у віці від 16 до 77 років ( $45,8 \pm 11,7$ ), чоловіків 130 (51,2%), жінок 124 (48,8%). Напередодні операції досліджували зміни системи кровообігу при повороті на живіт та виділяли пацієнтів із лабільною реакцією. Інтраопераційно проводили порівняння реакції гемодинаміки при повороті на живіт на фоні спінальної анестезії (СА) та загальної внутрішньовенної анестезії на основі пропофолу та фентанілу (ВА). При початково стабільному режимі кровообігу поворот пацієнтів на живіт призводив до більш значущих змін гемодинаміки у групі СА, ніж у групі ВА, проте дані зміни не потребували корекції симпатоміметиками. При лабільному режимі кровообігу в групі СА у 16 % пацієнтів потребувалась корекція гемодинаміки фенілефрином, чого не спостерігалось у групі ВА. Таким чином, клінічна оцінка гемодинаміки при зміні положення тіла у передопераційному періоді дозволяє виявити пацієнтів з лабільними реакціями, що проявляються тенденцією до артеріальної гіпертензії та підвищенню периферичного судинного опору. СА у більшій мірі, ніж ВА на основі пропофолу гальмує вплив симпатoadреналової системи, що при лабільному режимі кровообігу призводить до дестабілізації гемодинаміки та викликає необхідність введення  $\alpha_1$ -адреноміметиків.

**Ключові слова:** гемодинаміка, вертебологічні операції, спінальна анестезія, внутрішньовенна анестезія, положення на животі.

УДК 616-089.5-083.94

**ГЕМОДИНАМИКА ПРИ РАЗНЫХ ВИДАХ АНЕСТЕЗИИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ИСХОДНОГО РЕЖИМА КРОВООБРАЩЕНИЯ ПРИ ВЕРТЕБРОЛОГИЧЕСКИХ ОПЕРАЦИЯХ В ПОЛОЖЕНИИ НА ЖИВОТЕ**  
**Лизогуб Н. В.**

**Резюме.** При операциях в положении на животе гемодинамика пациента находится под влиянием двух серьезных факторов – анестезии и операционного положения – и прогнозирование этих изменений одновременно мало изучено в современной литературе. Целью исследования явилось обоснование выбора метода анестезии при операциях на поясничном отделе позвоночника в положении на животе. Было обследовано 254 пациента, которым выполнены плановые операции по поводу дегенеративных заболеваний позвоночника возрастом от 16 до 77 лет ( $45,8 \pm 11,7$ ), мужчин – 130 (51,2%), женщин – 124 (48,8%). Накануне операции исследовали изменения гемодинамики на поворот на живот и выделяли пациентов с лабильной реакцией. Интраоперационно проводили сравнение реакции гемодинамики при повороте на живот при спинальной анестезии (СА) и общей внутривенной анестезии на основе пропофола и фентанила (ВА). При исходно стабильном режиме кровообращения поворот пациентов на живот приводил к более значимым изменениям гемодинамики в группе СА, чем в группе ВА, однако данные изменения не потребовали коррекции симпатомиметиками. При лабильном режиме кровообращения в группе СА у 16% пациентов потребовалась коррекция гемодинамики фенилэфрином, чого не наблюдалось в группе ВА. Таким образом, клиническая оценка гемодинамики при изменении положения тела в предоперационном периоде позволяет выявить пациентов с лабильными реакциями, проявляющимися тенденцией к артериальной гипертензии и повышению периферического сосудистого сопротивления. СА в большей степени, чем ВА на основе пропофола, тормозит влияния симпатoadреналової системи, что при лабильном режиме кровообращения приводит к дестабилизации гемодинамики и вызывает необходимость введения  $\alpha_1$ -адреномиметиков.

**Ключевые слова:** гемодинамика, вертебологические операции, спинальная анестезия, внутривенная анестезия, положение на животе.

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 12.06.2019 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs04.05.154

УДК 016-089.5-06:6/6.89-008.45/.47

Наumenko B. A., Boyko E. B., Baranova H. B., Lantukhova H. D.

## ЗАВИСИМОСТЬ ВЫРАЖЕННОСТИ ПОСЛЕНАРКОЗНОЙ КОГНИТИВНОЙ ДИСФУНКЦИИ ОТ СТЕПЕНИ ЛИЧНОСТНОЙ ДЕЗАДАПТАЦИИ БОЛЬНЫХ В АМБУЛАТОРНОЙ АНЕСТЕЗИОЛОГИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Харьковский национальный медицинский университет, Украина

elena.2510.boyko@gmail.com

За последние годы отмечается значительный рост количества публикаций, посвященных вопросам посленаркозной когнитивной дисфункции, в которых рассматривается взаимосвязь степени когнитивных нарушений с определенным видом общего обезболивания, с примененным конкретным общим анестетиком, а также с характером исходной патологии у пациента.

*Целью исследования* стало выявление корреляционной зависимости между личностной тревогой, эмоциональным напряжением, невротизмом и степенью выраженности когнитивных дисфункций при анестезиологическом обеспечении манипуляции инструментального выскабливания полости матки в амбулаторных условиях.

У всех пациенток на исходном уровне исследовали состояние таких подвижных черт личности, как тревога, невротизм и депрессия. В качестве психологических тестов при выполнении этой задачи использовались: определение невротизма по Айзенку, шкала личностной тревоги Тейлора, шкала экстра- и интроверсии по Айзенку, таблица Шульте и шкала MMPI. Анестезиологическое пособие осуществлялось в виде тотальной внутривенной анестезии на основе пропофола в дозе 1,5 мг/кг при условии предварительно введенной премедикации содержащий м-холинолитик и анальгетик фентанил в дозе 0,1 мг.

Для оценки степени когнитивных нарушений использовался индекс когнитивных нарушений КИ, предложенный Михневичем К.Г., рассчитываемый на основе теста Шульте, теста рисования часов, теста 5 слов и шкалы очков Добкина-Гологорского. Дальнейшая оценка когнитивного индекса проводилась на двух этапах: непосредственно после выхода из наркоза, когда начиналось установление вербального контакта и восстановление личностной и пространственной ориентации; 3 часа после окончания наркоза.

При изучении связи показателей когнитивного индекса со степенью тревожности пациентов в

баллах прослеживается корреляционная зависимость ( $r \geq 0,6$ ). Уровень предоперационной тревожности достоверно влияет на степень выраженности и скорость нормализации постнаркозной когнитивной дисфункции. Когнитивный индекс целесообразно использовать для оценки когнитивной дисфункции. Полного восстановления донаркозного уровня когнитивных функций не происходит даже при условии невысокого уровня тревожности у пациенток.

**Ключевые слова:** амбулаторная анестезиология, преданестезия, психоэмоциональный стресс, личный ответ, послеоперационная когнитивная дисфункция, когнитивный индекс.

**Связь работы с научными программами, планами, темами.** Представленная публикация является фрагментом НИР «Выбор методов обезболивания и интенсивной терапии у пациентов с синдромом системного ответа», № гос. регистрации 0116U005232.

**Введение.** Когнитивные нарушения, отмечающиеся у пациентов после проведения различных хирургических манипуляций в условиях общей анестезии, в последнее время все чаще становятся предметом различных научных исследований. Особый интерес и значимость имеют результаты этих исследований для амбулаторной анестезиологической практики, где скорость восстановления дооперационных когнитивных способностей пациента влияет на экономические затраты на лечение и существенно отражается на организации лечебного процесса, его фармобеспечении и безопасности лечения в целом.

Представленное ниже исследование проведено в рамках темы научной работы кафедры МНСАиИТ ХНМУ «Выбор методов обезболивания и интенсивная терапия у пациентов с синдромом системного воспалительного ответа» регистрационный номер 0114005232, раздел 4 «Нейровоспаление, как составляющее синдрома воспалительного

ответа организма на хирургическую агрессию и анестезию».

Людей, подвергшихся хирургическому лечению в условиях стационара «одного дня» с применением анестезии, становится все больше. По данным Weiser T. G. [14] в 2012 году было выполнено более 300 млн. хирургических вмешательств и это на 40% больше, чем в последние 8 лет. В своей лекции, посвященной послеоперационной когнитивной дисфункции, проф. Новицкая-Усенко Л. В. [8] подчеркивает, что периоперационная нейропротекция должна включать идентификацию больных имеющих риск развития когнитивной дисфункции с последующим проведением у них нейропсихологического тестирования до операции и после нее.

За последние годы отмечается значительный рост количества публикаций, [4] посвященных вопросам посленаркозной когнитивной дисфункции, в которых рассматривается взаимосвязь степени когнитивных нарушений с определенным видом общего обезболивания, с примененным конкретным общим анестетиком, а также с характером исходной патологии у пациента [5], [6]. Однако исследований, посвященных изучению взаимосвязи степени проявления посленаркозных когнитивных нарушений со степенью личностной дезадаптации пациентов в преднаркозном периоде встречается крайне мало [9].

Предоперационная стрессовая ситуация с ее прямой угрозой жизни и здоровью пациента вызывает различные типы стрессорных реакций на предстоящее оперативное лечение. При этом степень выраженности стрессорных реакций зависит от исходных личностных особенностей пациента и от той эмоциональной окраски, которую придает стрессору воображение пациента. Предоперационный стресс сопровождается целым каскадом биохимических изменений в организме пациента, что в свою очередь влияет на индивидуализацию выбора премедикации и основного анестетика при анестезиологическом обеспечении оперативного вмешательства. Но влияет ли личностная дезадаптация пациента в предоперационном периоде на степень когнитивных нарушений в посленаркозном периоде, при прочих равных разных составляющих процесса анестезиологического обеспечения (обстановки, премедикации, основного анестетика, посленаркозных условий)? Ответ на данный вопрос мы постарались получить в проведенном нами исследовании.

**Цель исследования** – выявление корреляционной зависимости между личностной тревогой, эмоциональным напряжением, невротизмом и степенью выраженности когнитивных дисфункций при анестезиологическом обеспечении манипуляции

инструментального выскабливания полости матки в амбулаторных условиях.

**В задачи проводимого исследования** были включены:

- Изучения уровня личностной психологической дезадаптации пациентки в предоперационном периоде. Формирование групп, сравнимых по условиям однородности возраста, уровня интеллекта, но проявивших различных уровень психологической дезадаптации.
- Оценка исходного уровня когнитивных функций в выделенных группах исследования и сравнение его с контрольной группой «аналогичных по исходным данным людей, у которых не предполагалось проведение оперативного вмешательства».
- Определение уровня когнитивных дисфункций у пациенток выделенных групп после проведения им манипуляции инструментального выскабливания полости матки в условиях внутривенного наркоза, проводимого в стационаре одного дня.
- Сравнение степени развития когнитивных дисфункций в предоперационном и послеоперационном периодах, и определение степени корреляции уровня изменения когнитивных функций с уровнем предоперационной психологической дезадаптации в предоперационном периоде.

**Материал и методы исследования.** В исследовании были включены 126 пациенток средний возраст  $32 \pm 4,1$  года без выраженной соматической (за исключением гинекологической) патологии. Контрольная группа – 30 женщин, сравнимых с исследуемыми по социальному и возрастному статусу без сопутствующей патологии. У всех пациенток на исходном уровне исследовали состояние таких подвижных черт личности, как тревога, невротизм и депрессия. Определялся исходный уровень когнитивных способностей. По полученным результатам, пациентки были распределены на 3 группы в зависимости от уровня выраженности невротических реакций. В качестве психологических тестов при выполнении этой задачи использовались: определение невротизма по Айзенку, шкала личностной тревоги Тейлора, шкала экстра- и интроверсии по Айзенку, таблица Шульте и шкала MMPI. Анестезиологическое пособие осуществлялось в виде тотальной внутривенной анестезии на основе пропофола в дозе 1,5 мг/кг при условии предварительно введенной премедикации содержащий м-холинолитик и анальгетик фентанил в дозе 0,1 мг. Индивидуализация выбора анестетика и премедикации, не осуществлялась.

Для определения наличия и оценки степени когнитивных нарушений использовался расчет индекса когнитивных нарушений (КИ), предложенный

Михневичем К. Г., рассчитываемый на основе теста Шульте, теста рисования часов, теста 5 слов и шкалы очков Добкина-Гологорского, который является интегративным показателем когнитивных функций. [4] Результаты расчета индекса КИ в различных подгруппах представлены в таблице 1. Дальнейшая оценка когнитивного индекса проводилась на двух этапах:

- Непосредственно после выхода из наркоза, когда начиналось установление вербального контакта и восстановление личностной и пространственной ориентации;
- 3 часа после окончания наркоза, то есть перед выпиской из стационара.

Проведенные исследования полностью соответствуют законодательству Украины и отвечают принципам Хельсинкской декларации прав человека, Конвенции Союза Европы относительно прав человека и биомедицины (подтверждено заключением комиссии по биоэтике, протокол №3, 2006 г), и одобрены локальной комиссией по биоэтике ХНМУ. Со всеми пациентками было подписано "Информированное согласие" на проведение исследования и приняты все меры для обеспечения анонимности пациентов.

Полученные материалы были обработаны с помощью методов непараметрической статистики, свободного распределения. Средние значения абсолютных показателей представлены медианой с обозначением верхнего и нижнего квартилей. Аналитическую статистическую обработку проводили по критерию значений с расчетами процента значений меньших, чем контрольные или сравнительные значения с учетом Z поправки распределения и коэффициентом статистической значимости результата (p). При установлении связи между двумя показателями выясняли коэффициент корреляции Спирмена. Минимальным уровнем статистической значимости считали  $p=0,05$ .

#### Результаты исследования и их обсуждение.

Из **таблицы 1** видно, что пациенты по уровню личностной тревоги распределились следующим образом:

При этом в контрольной группе состав пациентов характеризовался существенной однородностью исследуемых показателей, средний уровень тревожности составил  $9,82 \pm 0,8$  балла, и распределение на группы оказалось нецелесообразным.

Результаты исследования когнитивного дисбаланса и расчета КИ на этапах исследования представлены в **таблице 2**.

При определении связи показателей когнитивного индекса со степенью тревожности пациентов в баллах прослеживается заметная зависимость. В подгруппе с изначально высоким уровнем тре-

**Таблица 1** – Распределение пациентов по группам в зависимости от уровня личностной тревоги

| Группа             | Число наблюдений | Уровень личностной тревоги | Когнитивный индекс (КИ) |
|--------------------|------------------|----------------------------|-------------------------|
| А                  | 24               | $28,24 \pm 0,01^*$         | $0,98 \pm 0,15$         |
| В                  | 86               | $14,62 \pm 1,21$           | $0,96 \pm 0,64$         |
| С                  | 16               | $10,42 \pm 0,9^*$          | $0,96 \pm 0,19$         |
| Контрольная группа | 28               | $9,82 \pm 0,7^*$           | $1,0 \pm 0,18$          |

**Примечания:** \* статистически достоверное межгрупповое отличие показателей  $p < 0,01$ .

А – группа больных с высоким уровнем тревожности ( $28,24 \pm 0,01$  балла);

В – группа больных со средним уровнем тревожности ( $14,62 \pm 1,21$  балла);

С – группа больных с низким уровнем тревожности ( $10,42 \pm 0,9$  балла).

**Таблица 2** – Расчет когнитивного индекса по группам пациентов

| Группа | 1 этап           | 2 этап           | 3 этап           | p        |
|--------|------------------|------------------|------------------|----------|
| А      | $-0,98 \pm 0,15$ | $-3,46 \pm 1,94$ | $-1,1 \pm 0,11$  | $< 0,05$ |
| В      | $-0,96 \pm 0,64$ | $-1,76 \pm 0,62$ | $-0,96 \pm 0,21$ | $< 0,05$ |
| С      | $-0,95 \pm 0,19$ | $-0,72 \pm 0,21$ | $-0,74 \pm 0,12$ | $< 0,05$ |

**Примечание:** p – достоверность различий между группами на данном этапе.

вожности (А) когнитивная дисфункция проявлялась уже в предоперационном периоде, значительно возрастала в раннем посленаркозном периоде и окончательно не возвращалась к исходным данным, даже на 3 этапе. В подгруппе с изначально низким уровнем тревоги (С) когнитивная дисфункция в донаркозном периоде практически отсутствует, несколько возрастала в раннем посленаркозном периоде и выражено стабилизировалась на 3 этапе исследования. В подгруппе с исходно средней степенью выраженности тревоги (В) изменения когнитивного индекса были более выраженными, чем в группе С, и менее выраженными, чем в группе А, однако разброс показателей в этой группе был значительно больше, чем в группах А и С. Также следует отметить, что уровень личностной дезадаптации пациенток коррелировал не только со степенью проявления когнитивной дисфункции, но и выраженностью активации симпат-адреналовой системы, о чем свидетельствует изменения легкодоступных для мониторинга физикальных показателей систем гемодинамики и дыхания (**табл. 3**).

Таким образом, результаты проведенного исследования могут являться базой для планирования и проведения дальнейших исследований, изучающих взаимосвязь личностных характеристик пациентов и предполагаемой степени развития



**Таблица 3** – Изменения физикальных показателей гемодинамики и функции внешнего дыхания

| показатели \ группа          | А           | В           | С           |
|------------------------------|-------------|-------------|-------------|
| АД <sub>ср</sub> , мм.рт.ст. | 130,28±1,8* | 120,43±2,1* | 100,15±2,3* |
| ЧСС, мин <sup>-1</sup>       | 90,21±1,9*  | 84,45±2,4   | 78,95±3,1*  |
| ЧДД, мин <sup>-1</sup>       | 18,92±2,1*  | 14,21±2,8   | 12,84±2,8   |

**Примечание:** \*  $p < 0,05$ .

послеанаркозных когнитивных нарушений с целью разработки действенных методов коррекции этих изменений. На сегодня нет оснований связывать послеоперационную когнитивную дисфункцию с влиянием проводимой пациенту общей анестезии, так как нет четких доказательств способности того или иного метода анестезии, лекарственного препарата или метода мониторинга снизить частоту возникновения послеоперационной когнитивной дисфункции [8]. Генез этого явления многофакторный и до конца не изучен. Важно рассматривать факторы, влияющие на ее возникновение, не в противопоставлении, а в дополнении друг другу,

понимая, что они не конкурируют, а как минимум, могут существовать параллельно [10].

### Выводы

1. Уровень предоперационной тревожности достоверно влияет на степень выраженности и скорость нормализации посленаркозной когнитивной дисфункции.
2. Когнитивный индекс (КИ), рассчитываемый по результатам нескольких нейропсихологических тестов, целесообразно использовать для оценки когнитивной дисфункции.
3. Полного восстановления доанаркозного уровня когнитивных функций не происходит даже при условии невысокого уровня исходной тревожности у пациенток.
4. Уровень личностной дезадаптации пациенток коррелирует с уровнем напряжения вегетативного баланса ЦНС.

### Перспективы дальнейших исследований.

Дальнейшие исследования в данной области будут направлены на выявление и объективизацию предикторов развития когнитивной дисфункции [9], и на оптимизацию подходов к анестезиологическому сопровождению операций.

### References

1. Vartanov VYa. *Psikhofiziologicheskie kriterii vybora individualno orientirovannoy premedikatsii u bolnykh obshchekhirurgicheskogo profilya* [Psychophysiological criteria for the selection of individually oriented premedication in patients with general surgical profile]. Abstr. PhD. (Med.). Kh; 1992. 28 p. [Russian]
2. Dudarev IV, Zhenilo VM, Zdiruk SV, i dr. Algoritm predoperatsionnogo obsledovaniya s tselyu snizheniya riska sindroma posleoperatsionnoy kognitivnoy disfunktsii [Preoperative examination algorithm to reduce the risk of postoperative cognitive dysfunction syndrome]. *Informatsionnye tekhnologii v meditsine i farmakologii: sbornik nauchnykh trudov po itogam mezhdunarodnoy nauchno-prakticheskoy konferentsii. Rostov n/D: Innovatsionnyy tsentr razvitiya obrazovaniya i nauki*; 2016. s. 19–24. [Russian]
3. Zhenilo VM, Akimenko TI, Zdiruk SV, Sorochinskiy MA. Problema sindroma posleoperatsionnoy kognitivnoy disfunktsii v anesteziologicheskoy i khirurgicheskoy sluzhbe [The problem of postoperative cognitive dysfunction syndrome in the anesthetic and surgical service]. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*. 2017; 4: 52-4. [Russian]
4. Isaev SV, Likhvantsev VV, Kichin VV. Vliyaniye perioperatsionnykh faktorov i vybora metoda anestezi na chastotu kognitivnykh rasstroystv v posleoperatsionnom periode [The influence of perioperative factors and the choice of anesthesia method on the frequency of cognitive disorders in the postoperative period]. *Vestn intensiv terapii*. 2004; 3: 67–70. [Russian]
5. Krishtafor AA. Bazovye printsipy profilaktiki kognitivnykh rasstroystv i vosstanovlenie kognitivnykh funktsiy pri kriticheskikh sostoyaniyakh. [Basic principles for the prevention of cognitive disorders and restoration of cognitive functions in critical conditions]. *Meditsina neotlozhnykh sostoyaniy*. 2018; 5(92): 150-5. [Russian] doi: 10.22141/2224-0586.5.92.2011.143251
6. Lesnoy II, Belka KYu, Klimchuk LV, i dr. Posleoperatsionnaya kognitivnaya disfunktsiya u zhenshchin srednego vozrasta: intsidentnost i metody profilaktiki [Postoperative cognitive dysfunction in middle-aged women: incidence and prevention methods]. *MNS*. 2013; 6(53): 124-8. [Russian]
7. Mikhnevich KG. Integralnaya otsenka kognitivnykh funktsiy v perioperatsionnom periode [Integral assessment of cognitive functions in the perioperative period]. *Meditsina sogodni i zavtra*. 2015; 1(66): 95-9. [Russian]
8. Novitskaya-Usenko LV. Posleoperatsionnaya kognitivnaya disfunktsiya v praktike vracha-anesteziologa [Postoperative cognitive dysfunction in the practice of the anesthesiologist]. *Meditsina neotlozhnykh sostoyaniy*. 2017; 4(83): 9-15. [Russian] doi: 10.22141/2224-0586.4.83.2017.107418
9. Ovezov AM, Panteleeva MV, Knyazev AV, Lugovoy AV, Bragina SV. Kognitivnaya disfunktsiya i obshchaya anesteziya: ot patogeneza k profilaktike i korrektsii [Cognitive dysfunction and general anesthesia: from pathogenesis to prevention and correction]. *Nevrologiya, neyropsikhiatriya, psikhosomatika*. 2016; 8(3): 101-5. [Russian]
10. Polushin YuS, Polushin AYU, Yukina GYu, Kozhemyakina MV. Posleoperatsionnaya kognitivnaya disfunktsiya – chto my znaem i kuda dvigatsya dalee [Postoperative cognitive dysfunction - what we know and where to go next]. *Vestnik anesteziologii i reanimatologii*. 2019; 16(1): 19-28. [Russian] doi: 10.21292/2078-5658-2019-16-1-19-28

11. Tarasova IV, Trubnikova OA, Kukhareva IN, Barbarash OL. Metodicheskie podkhody k diagnostike posleoperatsionnoy kognitivnoy disfunktsii v kardiokhirurgicheskoy klinike [Methodical approaches to the diagnosis of postoperative cognitive dysfunction in the cardiac surgery clinic]. *Kompleksnye problemy serdechno-sosudistykh zabolevaniy*. 2015; 4: 73-8. [Russian]
12. Usenko LV. *Vozrastnye aspekty adaptatsii k operatsionnoy travme i anestezii* [Age aspects of adaptation to operational trauma and anesthesia]. Kiev; 1992. [Russian]
13. Alosco ML, Galioto R, Spitznagel MB, Strain G, Devlin M, Cohen R, et al. Cognitive function after bariatric surgery: evidence for improvement 3 years after surgery. *Am J Surg*. 2014 Jun; 207(6): 870-6. PMID: 24119892. PMCID: PMC3983172. DOI: 10.1016/j.amjsurg.2013.05.018
14. Weiser TG, Haynes AV, Molina G, Lipsitz SR, Esquivel MM, Uribe-Leitz T, Fu R, Azad T, et.al. Estimate of the global volume of surgery in 2012: an assessment supporting improved health outcomes. *Lancet*. 2015; 27(385): 11-3. doi: 10.1016/S0140-6736(15)60806-6

УДК 016-089.5-06:6/6.89-008.45/.47

# **ЗАЛЕЖНІСТЬ ВИРАЖЕНОСТІ ПОСТНАРКОЗНОЇ КОГНІТИВНОЇ ДИСФУНКЦІЇ ВІД СТУПЕНЯ ОСОБИСТІСНОЇ ДЕЗАДАПТАЦІЇ ХВОРИХ В АМБУЛАТОРНИЙ АНЕСТЕЗІОЛОГІЧНИЙ ПРАКТИЦІ**

**Науменко В. О., Бойко О. В., Баранова Н. В., Лантухова Н. Д.**

**Резюме.** За останні роки відзначається значне зростання кількості публікацій, присвячених питанням постнаркозної когнітивної дисфункції, в яких розглядається взаємозв'язок ступеня когнітивних порушень з певним видом загального знеболення, із застосуванням конкретного загального анестетика, а також з характером вихідної патології у пацієнта.

**Метою дослідження** було виявлення кореляційної залежності між особистісною тривожністю, емоційною напругою, невротизмом і мірою вираженості когнітивних дисфункцій при анестезіологічному забезпеченні маніпуляції інструментального вискоблювання порожнини матки в амбулаторних умовах.

У всіх пацієнток на вихідному рівні досліджували стан таких рухливих рис особистості, як тривога, невротизм і депресія. В якості психологічних тестів використовувалися: визначення невротизма по Айзенку, шкала особистісної тривожності Тейлора, шкала екстра- і інтроверсії по Айзенку, таблиця Шульте і шкала MMPI. Анестезіологічне забезпечення здійснювалося у вигляді тотальної внутрішньовенної анестезії на основі пропофолу в дозі 1,5 мг/кг за умови попередньо введеної премедикації, що містить м-холінолітик і анальгетик фентаніл в дозі 0,1 мг.

Для оцінки ступеня когнітивних порушень використовувався індекс когнітивних порушень когнітивного індексу, запропонований Міхневичем К. Г., що розраховується на основі тесту Шульте, тесту малювання годинника, тесту 5 слів і шкали балів Добкіна-Гологорського. Подальша оцінка когнітивного індексу проводилася на двох етапах: безпосередньо після виходу з наркозу, коли починалося встановлення вербального контакту і відновлення особистісної та просторової орієнтації; 3 години після закінчення наркозу.

При визначенні зв'язку показників когнітивного індексу зі ступенем тривожності пацієнтів в балах досліджується кореляційна залежність ( $r \geq 0,6$ ). Рівень передопераційної тривожності достовірно впливає на ступінь вираженості та швидкість нормалізації постнаркозної когнітивної дисфункції. Когнітивний індекс доцільно використовувати для оцінки когнітивної дисфункції. Повного відновлення донаркозного рівня когнітивних функцій не відбувається навіть за умови невисокого рівня вихідної тривожності у пацієнток.

**Ключові слова:** амбулаторна анестезіологія, перед-анестезіологічний психоемоційний стрес, особиста реакція, післяопераційна когнітивна дисфункція, когнітивний індекс.

UDC 016-089.5-06:6/6.89-008.45/.47.

# **The Dependence between Severity of Post-Narcotic Cognitive Dysfunction and the Degree of Personal Dysaptation of Patients in Outpatient Anesthetic Practice**

**Naumenko V. O., Boyko O. V., Baranova N. V., Lantukhova N. D.**

**Abstract.** There has recently been a significant increase in the number of publications dealing with the issues of post-anesthesia cognitive dysfunction and examining the relationship between the degree of cognitive impairment with a certain type of general anesthesia, with a specific anesthetic, and with the type of the initial pathology in the patient.

The results of these studies are of particular interest and importance for outpatient anesthesiological practice, where the rate of recovery of preoperative cognitive abilities of the patient is of significant economic importance, affects the organization of the treatment process, provision of drugs and safety of treatment in general.

*The purpose of the study* was the identification of correlation between personal anxiety, emotional stress, neuroticism and the severity of cognitive dysfunction in anesthetic management of instrumental curettage of the uterine cavity in an outpatient setting.

*Material and methods.* The state of such mobile personality traits as anxiety, neuroticism and depression was studied in all patients at the initial level. The following psychological tests were used: the definition of neuroticism according to Eysenck, the Taylor Manifest Anxiety Scale, the Scale of Extra- and Introversion according to Eysenck, Schulte Table and Scale of the MMPI. Anesthetic management was carried out in the form of total intravenous anesthesia based on propofol at a dose of 1.5 mg/kg, provided pre-administered premedication containing m-cholinolytic and analgesic fentanyl at a dose of 0.1 mg. The choice of anesthetic and premedication was not individualized.

To assess the degree of cognitive impairment, we used the calculation of the index of cognitive impairment proposed by Mikhnevich K. G. calculated on the basis of the Schulte Test, the Clock Drawing Test, the Five-word Test, and the Dobkin-Gologorsky Scale. Further evaluation of the cognitive index was carried out in two stages: immediately after coming out of anesthesia, when the establishment of verbal contact and restoration of personal and spatial orientation began; 3 hours after the end of anesthesia.

*Results and discussion.* According to the level of personal anxiety patients were divided into 3 groups: with high  $28.24 \pm 0.01$ , medium  $14.62 \pm 1.21$  and low  $10.42 \pm 0.9$  levels of anxiety ( $p < 0.01$ ). The cognitive index in the groups did not differ significantly and amounted to  $-0.98 \pm 0.19$ . In further stages of the study, the values of cognitive index were (stage 1/stage 2): in group 1:  $-3.46 \pm 1.94/-1.1 \pm 0.11$ ; in group 2:  $-1.76 \pm 0.62/-0.96 \pm 0.21$ ; in group 3:  $-0.72 \pm 0.21/-0.74 \pm 0.12$ . Significant differences between groups at these stages were within  $p < 0.01$ .

*Conclusions.* The level of preoperative anxiety significantly influences the degree of severity and the pace of normalization of post-anesthesia cognitive dysfunction. Cognitive index should be used to assess cognitive dysfunction. Full recovery pre-anesthesia level of cognitive functions does not occur even if patients have low initial levels of anxiety.

**Keywords:** ambulatory anesthesiology, pre-anesthesia psycho-emotional stress, personal response, post-operative cognitive dysfunction, cognitive index.

*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 11.06.2019 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

## ВОЗДУХООБМЕН В ВЕРХНЕЧЕЛЮСТНОЙ ПАЗУХЕ В ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ У ПАЦИЕНТОВ С КИСТОЙ ВЕРХНЕЧЕЛЮСТНОЙ ПАЗУХИ ПОСЛЕ ГАЙМОРОТОМИИ ЧЕРЕЗ НИЖНИЙ НОСОВОЙ ХОД

Национальный медицинский университет имени А. А. Богомольца,  
Киев, Украина

avm@bigmir.net

Поиск новых способов хирургического доступа к верхнечелюстной пазухе и усовершенствование уже существующих, является важным вопросом современной ринохирургии. В современной литературе существует множество компьютерных моделей, которые описывают течение потока воздуха при различных анатомических вариантах и патологии полости носа и околоносовых пазух, однако данные, которые касаются расчета числа Рейнольдса и скорости потока в сечении соустья верхнечелюстной пазухи при кисте верхнечелюстной пазухи, являются разрозненными и противоречивыми.

**Цель исследования** – рассчитать скорость воздушного потока в различных участках полости носа, число Рейнольдса, а также кратность обмена воздуха в верхнечелюстной пазухе у пациентов с кистой верхнечелюстной пазухи в послеоперационном периоде после эндоназальной гайморотомии через нижний носовой ход.

**Материал и методы.** Под наблюдением находились 43 пациента с кистой верхнечелюстной пазухи, которым было проведено удаление кисты верхнечелюстной пазухи через нижний носовой ход. Всем пациентам было проведена компьютерная томография околоносовых пазух. Производилось вычисление скорости потока воздуха, число Рейнольдса в следующих сечениях полости носа – вход в нос, клапан носа, передний конец средней носовой раковины, соустье, хоана. Всем пациентам проводилось исследование функции внешнего дыхания с использованием масочного спирометра.

**Результаты.** Наибольшая скорость потока воздуха, как на выдохе, так и на вдохе наблюдалась в сечении клапана носа, а наименьшая в сечении хоан. Во всех исследуемых сечениях полости носа у пациентов в послеоперационном периоде, число Рейнольдса не превышало 2000 как на вдохе, так и на выдохе. В послеоперационном периоде, обмен 90 процентов воздуха в верхнечелю-

стной пазухе происходит в среднем за 214 дыхательных циклов.

**Заключение.** Скорость потока воздуха, проходящего через полость носа на вдохе и выдохе, в послеоперационном периоде у пациентов с кистой верхнечелюстной пазухи, перенесших эндоназальную гайморотомию через нижний носовой ход, не отличается от пациентов без патологии.

При проведении оперативного вмешательства при удалении кисты верхнечелюстной пазухи через нижний носовой ход, кратность воздухообмена в пазухе не отличается от кратности воздухообмена у пациентов без патологии.

**Ключевые слова:** киста верхнечелюстной пазухи, эндоназальная гайморотомия, аэродинамика полости носа.

**Связь работы с научными программами, планами, темами.** Данная работа является частью научно-исследовательской работы кафедры оториноларингологии НМУ имени А. А. Богомольца «Оптимізація хірургічних та консервативних підходів до лікування патології ЛОР-органів», № гос. регистрации 0117U002677.

**Введение.** На сегодняшний день, поиск новых способов хирургического доступа к верхнечелюстной пазухе и усовершенствование уже существующих, является важным вопросом современной ринохирургии, особенно, учитывая все более возрастающие требования к сохранению интактными неповрежденных патологическим процессом анатомических структур полости носа [1, 3]. В современной литературе существует множество описаний компьютерных моделей, которые описывают течение потока воздуха при различных анатомических вариантах и патологии полости носа и околоносовых пазух [2, 5, 7], однако данные, которые касаются расчета числа Рейнольдса и скорости потока в сечении соустья верхнечелюстной пазухи при кисте верхнечелюстной пазухи, а также в послеоперационном периоде



после операции гайморотомии через нижний носовой ход, являются разрозненными и противоречивыми [1, 6, 8]. Подробно описаны варианты аэродинамики полости носа при хроническом полипозном риносинусите [4], однако данные относительно аэродинамики при одонтогенной патологии верхнечелюстной пазухи являются недостаточными для того, чтобы утверждать, что данная проблема близка к разрешению.

**Целью** данного исследования было рассчитать скорость воздушного потока в различных участках полости носа, число Рейнольдса, а также кратность обмена воздуха в верхнечелюстной пазухе у пациентов с кистой верхнечелюстной пазухи в послеоперационном периоде после эндоназальной гайморотомии через нижний носовой ход.

**Материал и методы исследования.** Под наблюдением находились 43 пациента с кистой верхнечелюстной пазухи, обследование и лечение которых проводилось на базе ЛОР отделения Александровской клинической больницы г. Киева, которая является клинической базой Национального медицинского университета имени А. А. Богомольца.

Исследование проведено в соответствии с основными биоэтическими нормами Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации об этических принципах проведения научно-медицинских исследований с поправками (2000, с поправками 2008), Универсальной декларации по биоэтике и правам человека (1997), Конвенции Совета Европы по правам человека и биомедицине (1997). Письменное информированное согласие было получено у каждого участника исследования, и приняты все меры для обеспечения анонимности пациентов.

Всем пациентам было проведено удаление кисты верхнечелюстной пазухи через нижний носовой ход, при этом слизистая оболочка не повреждалась (Патент на изобретение «Спосіб ендоскопічної ендоназальної гайморотомії» № 112930, от 10.11.2016.) Данная работа проводилась в тесном сотрудничестве со стоматологами, и в подавляющем большинстве случаев киста верхнечелюстной пазухи была следствием перенесенного воспалительного процесса в верхней челюсти одонтогенного генеза. На момент проведения исследования полость рта была санирована. Из исследования исключались пациенты с полипозным риносинуситом, а также с риногенной патологией полости носа и околоносовых пазух, которым необходима была хирургическая коррекция данной патологии.

Всем пациентам была проведена компьютерная томография околоносовых пазух. В исследовании использовался томограф Planmeca, производ-

ства Финляндии, с дальнейшей обработкой информации с использованием программного обеспечения Romexis Viewer. При помощи данного программного обеспечения проводилось измерение размеров анатомических структур полости носа и околоносовых пазух. Для вычисления скорости потока воздуха и через сечение полости носа и числа Рейнольдса, использовалось лицензионное программное обеспечение MATLAB (The Mathworks, Natlick, MA, USA), структурные модели формировались с помощью программы MeshLab. Для анализа были приняты следующие сечения полости носа – вход в нос, клапан носа, передний конец средней носовой раковины (ЧНР), соустье, хоана. Также проводилось вычисление числа Рейнольдса для каждого сечения. Всем пациентам проводилось исследование функции внешнего дыхания с использованием масочного спирометра. Исследование проводилось в течение 15 минут, причем начало фиксации результатов было не с самого начала исследования, а спустя 5 минут от начала дыхания через спирометр, и длилось 10 минут, что позволило максимально точно измерить следующие параметры – минутный объем дыхания, длительность вдоха, длительность выдоха.

Также всем пациентам в процессе предоперационной подготовки было проведено общеклиническое обследование. Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием программного обеспечения SPSS 13.

В исследовании не проводились оперативные вмешательства через переднюю стенку верхнечелюстной пазухи по следующим причинам – эндоназальные доступы являются состоятельными для достаточной визуализации верхнечелюстной пазухи и осуществления полноценного удаления оболочки кисты, в свою очередь, стоматологи и челюстно-лицевые хирурги настаивают на сохранении передней стенки верхнечелюстной пазухи, так как интактная передняя стенка верхнечелюстной пазухи является более благоприятной при последующем проведении синусифта и имплантации зубов.

#### **Результаты исследований и их обсуждение.**

##### **Результаты измерения скорости движения воздуха и числа Рейнольдса.**

Исследование скорости потока воздуха, который проходит через полость носа имеет значение для оценки вероятности вихреобразования. Наибольшее значение имеет максимальная скорость, так как вихреобразование прямо пропорционально скорости потока и обратно пропорционально длине периметра сечения, причем, площадь сечения имеет несоизмеримо меньшее влияние на данный процесс, чем длина периметра. То есть, чем больше периметр сечения и чем меньше скорость, тем

ниже вероятность образования турбулентных вихрей в потоке воздуха. Особое значение имеет турбулентность возле естественного соустья пазухи, так-как турбулентный поток приведет к более интенсивному воздухообмену в пазухе по сравнению с ламинарным потоком, причем при ламинарном потоке основными движущими силами воздухообмена являются движение воздуха в результате конвекции, движение воздуха в результате прямой диффузии из-за разности концентрации кислорода и азота во вдыхаемом воздухе и в пазухе, и влияния силы, возникающей в результате феномена Бернулли.

#### Результаты измерения скорости движения воздуха и числа Рейнольдса.

Исследование скорости потока воздуха, который проходит через полость носа имеет значение для оценки вероятности вихреобразования. Наибольшее значение имеет максимальная скорость, так-как вихреобразование прямо пропорционально скорости потока и обратно пропорционально длине периметра сечения, причем, площадь сечения имеет несоизмеримо меньшее влияние на данный процесс, чем длина периметра. То есть, чем больше периметр сечения и чем меньше скорость, тем ниже вероятность образования турбулентных вихрей в потоке воздуха. Особое значение имеет турбулентность возле естественного соустья пазухи, так-как турбулентный поток приведет к более интенсивному воздухообмену в пазухе по сравнению с ламинарным потоком, причем при ламинарном потоке основными движущими силами воздухообмена являются движение воздуха в результате конвекции, движение воздуха в результате прямой диффузии из-за разности концентрации кислорода и азота во вдыхаемом воздухе и в пазухе, и влияния силы, возникающей в результате феномена Бернулли.

Данные про скорость потока воздуха через сечения полости носа в послеоперационном периоде приведены в **таблице 1**. Наибольшая скорость потока воздуха, как на выдохе, так и на вдохе наблюдалась в сечении клапана носа, а наименьшая в сечении хоан. Что касается результатов измерения скорости потока на выдохе, то наблюдается статистически достоверное ( $p < 0,05$ ) снижение скорости

**Таблица 1** – Скорость потока воздуха проходящего через сечения полости носа в послеоперационном периоде

| Сечение            | Вдох, м/с | Выдох м/с |
|--------------------|-----------|-----------|
| Вход в нос         | 4,2       | 3,7       |
| Клапан носа        | 4,7       | 4,2       |
| Передний конец СНР | 3,1       | 2,6       |
| Соустье            | 3,6       | 3,2       |
| Хоана              | 1,7       | 1,7       |

потока при прохождении через все исследуемые сечения полости носа, что может свидетельствовать об асимметрии потоков воздуха в разных половинах полости носа на вдохе и на выдохе.

Расчет числа Рейнольдса проводился для максимальной скорости потока воздуха через определенное сечение, как на вдохе, так и на выдохе. При расчете принимались во внимание, такие показатели, как периметр сечения, площадь сечения, скорость потока, вязкость среды принималась из табличного значения для температуры 37 градусов. При этом принималось, что число Рейнольдса является безразмерной величиной.

Данные про расчет числа Рейнольдса в послеоперационном периоде приведены в **таблице 2**.

**Таблица 2** – Расчет числа Рейнольдса при прохождении потока воздуха через сечения у пациентов в послеоперационном периоде

| Сечение            | Вдох, безразмерная величина | Выдох, безразмерная величина |
|--------------------|-----------------------------|------------------------------|
| Вход в нос         | 1360                        | 1310                         |
| Клапан носа        | 1310                        | 1330                         |
| Передний конец СНР | 1480                        | 1340                         |
| Соустье            | 1370                        | 1350                         |
| Хоана              | 1630                        | 1570                         |

Во всех исследуемых сечениях число Рейнольдса не превышало 2000 как на вдохе, так и на выдохе. По данным литературы, увеличение числа Рейнольдса свыше 2000 свидетельствует о том, что струя потока, проходящая через данное сечение, приобретает турбулентный характер, что в свою очередь, приводит к увеличению вентиляции верхнечелюстной пазухи. В исследовании число Рейнольдса не превышало 2000, следовательно, у пациентов в послеоперационном периоде вероятность развития турбулентного потока при дыхании в состоянии покоя была минимальной.

Количество дыхательных циклов, за которое обновляется 90% воздуха в верхнечелюстной пазухе, показано на **рисунке 1**. Обмен 90 процентов



**Рис. 1.** Количество дыхательных циклов за которое обновляется 90% воздуха в верхнечелюстной пазухе

воздуха в верхнечелюстной пазухе происходит в среднем за 214 дыхательных циклов, что соответствует данным литературы, согласно которым, в норме объем 90 процентов воздуха пазухи обменивается за 250 – 320 дыхательных циклов.

**Обсуждение полученных результатов.** Проведенные исследования показали, что при вмешательстве на верхнечелюстной пазухе через нижний носовой ход скорость потока воздуха через исследуемые участки носовой полости статистически не отличаются от аналогичных показателей у здоровых лиц [1, 3]. Объем вентиляции пазухи в послеоперационном периоде на вдохе и выдохе также не отличается от объема вентиляции у здоровых лиц [5]. Число Рейнольдса во всех исследуемых сечениях у пациентов с кистой верхнечелюстной пазухи не превышало 2000, что может свидетельствовать об отсутствии мелкого вихреобразования при прохождении воздушного потока [7, 8].

#### Выводы

1. Скорость потока воздуха, который проходит через полость носа на вдохе и выдохе, в после-

операционном периоде у пациентов с кистой верхнечелюстной пазухи, перенесших эндоназальную гайморотомию через нижний носовой ход, является наибольшей в сечении клапана носа и входа в нос.

2. Во всех исследуемых сечениях полости носа у пациентов в послеоперационном периоде, число Рейнольдса не превышало 2000 как на вдохе, так и на выдохе.
3. При проведении оперативного вмешательства при удалении кисты верхнечелюстной пазухи через нижний носовой ход, в послеоперационном периоде, обмен 90 процентов воздуха в верхнечелюстной пазухе происходит в среднем за 214 дыхательных циклов.

**Перспективы дальнейших исследований.** В дальнейшем планируется продолжить изучение аэродинамики полости носа в сечении естественного соустья верхнечелюстной пазухи у пациентов с различной патологией полости носа, для оптимизации профилактики и лечения заболеваний околоносовых пазух.

#### References

1. Sommer F, Grossi AS, Scheithauer MO, Hoffmann TK, Stupp F, Briner HR, et al. Negative effects of stripe conchotomy on intranasal conditioning. *HNO*. 2019 May; 67(5): 373-8. PMID: 30767056. DOI:10.1007/s00106-019-0619-5
2. Urner LM, Kohler M, Bloch KE. Automatic Processing of Nasal Pressure Recordings to Derive Continuous Side-Selective Nasal Airflow and Conductance. *Front Physiol*. 2019 Jan 7; 9: 1814. PMID: 30666209. PMCID: PMC6330336. DOI: 10.3389/fphys.2018.01814
3. Chung SK, Kim DW, Na Y. Numerical study on the effect of uncinectomy on airflow modification and ventilation characteristics of the maxillary sinus. *Respir Physiol Neurobiol*. 2016 Jul; 228: 47-60. PMID: 26996072. DOI: 10.1016/j.resp.2016.03.011
4. Kumar H, Jain R, Douglas RG, Tawhai MH. Airflow in the Human Nasal Passage and Sinuses of Chronic Rhinosinusitis Subjects. *PLoS ONE*. 2016; 11(6): e0156379. PMID: 27249219. PMCID: PMC4889048. DOI: 10.1371/journal.pone.0156379
5. Na Y, Kim K, Kim SK, Chung SK. The quantitative effect of an accessory ostium on ventilation of the maxillary sinus. *Respir Physiol Neurobiol*. 2012 Apr 15; 181(1): 62-73. PMID: 22326723. DOI: 10.1016/j.resp.2012.01.013
6. Hood CM, Schroter RC, Doorly DJ, Blenke EJ, Tolley NS. Computational modeling of flow and gas exchange in models of the human maxillary sinus. *J Appl Physiol*. 2009; 107(4): 1195–203. PMID: 19608923. DOI: 10.1152/japplphysiol.91615.2008
7. Doorly DJ, Taylor DJ, Schroter RC. Mechanics of airflow in the human nasal airways. *Respir Physiol Neurobiol*. 2008; 163(1–3): 100–10. PMID: 18786659. DOI: 10.1016/j.resp.2008.07.027
8. Xiong GX, Zhan JM, Jiang HY, Li JF, Rong LW, Xu G. Computational fluid dynamics simulation of air-flow in the normal nasal cavity and paranasal sinuses. *American journal of rhinology*. 2008; 22(5): 477– 82. PMID: 18954506. DOI: 10.2500/ajr.2008.22.3211

УДК 616.211-089.168.1

#### ОБМІН ПОВІТРЯ В ВЕРХНЬОЩЕЛЕПНІЙ ПАЗУСІ В ПІСЛЯОПЕРАЦІЙНОМУ ПЕРІОДІ У ПАЦІЄНТІВ З КІСТОЮ ВЕРХНЬОЩЕЛЕПНОЇ ПАЗУХИ ПІСЛЯ ГАЙМОРОТОМІЇ ЧЕРЕЗ НИЖНІЙ НОСОВИЙ ХІД

Науменко О. М., Криничко Л. Р., Резмак К. Ф. Мохаммед

**Резюме.** Пошук нових способів хірургічного доступу до верхньощелепної пазухи та удосконалення вже існуючих є важливим питанням сучасної ринохірургії. У сучасній літературі існує багато комп'ютерних моделей, які описують потік повітря при різних анатомічних варіантах та патології порожнини носа і навіколоносових пазух, проте дані, які стосуються розрахунку числа Рейнольдса і швидкості потоку в перетині співустья верхньощелепної пазухи при кісті верхньощелепної пазухи, є розрізненими і суперечливими.

**Мета дослідження.** Розрахувати швидкість повітряного потоку в різних ділянках порожнини носа, число Рейнольдса, а також кратність обміну повітря в верхньощелепної пазусі у пацієнтів з кістою верхньощелепної пазухи в післяопераційному періоді після ендоназальної гайморотомії через нижній носовий хід.

**Матеріал і методи.** Під спостереженням знаходилися 43 пацієнта з кістою верхньощелепної пазухи, яким було проведено видалення кісти верхньощелепної пазухи через нижній носовий хід. Всім пацієнтам було проведено комп'ютерну томографію навколоносових пазух. Проводилося обчислення швидкості потоку повітря, число Рейнольдса в наступних перетинах порожнини носа – вхід в ніс, клапан носа, передній кінець середньої носової раковини, сполучення, хоана. Всім пацієнтам проводилося дослідження функції зовнішнього дихання з використанням масочного спирографа.

**Результати.** Найбільша швидкість потоку повітря, як на видиху, так і на вдиху спостерігалася в перерізі клапана носа, а найменша – в перерізі хоан. У всіх досліджуваних перетинах порожнини носа у пацієнтів в післяопераційному періоді, число Рейнольдса не перевищує 2000 як на вдиху, так і на видиху. В післяопераційному періоді, обмін 90 відсотків повітря в верхньощелепної пазусі відбувається в середньому за 214 дихальних циклів.

**Висновки.** Швидкість потоку повітря, який проходить через порожнину носа на вдиху і видиху, в післяопераційному періоді у пацієнтів з кістою верхньощелепної пазухи, які перенесли ендоназальну гайморотомію через нижній носовий хід, не відрізняється від пацієнтів без патології. При проведенні оперативного втручання при видаленні кісти верхньощелепної пазухи через нижній носовий хід, кратність повітрообміну в пазусі не відрізняється від кратності повітрообміну у пацієнтів без патології.

**Ключові слова:** кіста верхньощелепної пазухи, ендоназальна гайморотомія, аеродинаміка порожнини носа.

UDC 616.211-089.168.1

#### **Air Exchange in the Maxillary Sinus in the Postoperative Period in Patients with a Maxillary Sinus Cyst after Sinusotomy through the Lower Nasal Airway**

**Naumenko A., Krynychko L., Rezmak K. F. Mohammed**

**Abstract.** There are many computer models that describe the airflow in various anatomical variants and the pathology of the nasal cavity and paranasal sinuses. The data that describe the Reynolds number and airflow velocity in the different section of the nasal cavity of the patients with cyst of the maxillary sinus are very different. The results of operation of the maxillary sinusotomy through the middle nasal airway are disjointed and contradictory. There is also a little information of aerodynamics in the odontogenic pathology of the maxillary sinus.

*The purpose of the study* was to calculate airflow velocity in various sections of the nasal cavity, and air exchange in the maxillary sinus in patients with cysts of the maxillary sinus in the postoperative period after endonasal maxillary sinusotomy through the lower nasal airway.

*Material and methods.* 43 patients with maxillary sinus cyst were examined. The cysts of the maxillary sinus through the lower nasal airway were removed; the intact structures of the middle nasal passage were remained. This work is carried out in close collaboration with dentists. In the vast majority of cases, the maxillary sinus cyst was the result of an inflammatory process in the upper jaw of odontogenic origin. At the time of the study, the oral cavity was sanitized. Patients with polypous rhinosinusitis, as well as with rhinogenic pathology of the nasal cavity and paranasal sinuses, who needed surgical correction of this pathology, were excluded from the study.

*Results and discussion.* Computer tomography of nasal sinuses was performed for all patients. We also conducted calculation of air flow velocity at the airways of the nasal cavity, the calculation of the Reynolds number. To calculate the parameters of external respiration, all patients were examined for external respiration using a mask spirometer.

*Conclusion.* In the postoperative period, the rate of air flow passing through the nasal cavity during inhalation and exhalation was the highest in the section of the nose valve and the entrance to the nose. In all the studied sections of the nasal cavity in patients in the postoperative period, the Reynolds number did not exceed 2000 both on inhalation and on exhalation. 90 percent of the air in the maxillary sinus was exchanged for an average of 214 respiratory cycles during surgery when removing a maxillary sinus cyst through the lower nasal airway in the postoperative period.

**Keywords:** maxillary sinus, airflow.

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 07.06.2019 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування



DOI: 10.26693/jmbs04.05.165

УДК 615.155.392-036.11-036.17-053.2-07-037

Одинець Ю. В., Кондратюк Т. О.

## ДІАГНОСТИЧНО-ПРОГНОСТИЧНА ШКАЛА ОЦІНКИ СТУПЕНЯ ТЯЖКОСТІ ДІТЕЙ, ХВОРИХ НА ГОСТРУ ЛЕЙКЕМІЮ

Харківський національний медичний університет, Україна

kmmnutetiana@gmail.com

У дитячому віці лейкемія посідає лідируючу позицію серед інших онкологічних утворень. Часто-та гострої лейкемії у дітей в Україні складає 4,5:100000 дитячого населення. Перебіг лейкозу та його терапія спричиняють розвиток особливих життєзагрозливих ускладнень, при цьому смертність від лейкемії залишається високою, та становить 1,1:100000.

Мета дослідження – сформувати діагностично-прогностичну шкалу оцінки тяжкості дітей, хворих на гостру лейкемію.

Проводилось спостереження за 57 хворими на гостру лейкемію. Всі пацієнти проходили лікування в «Харківська клінічна дитяча лікарня № 16» протягом 2016–2018 років. Під час надходження дитини до стаціонару і виникнення ускладнень хіміотерапії та лейкемії проводилась оцінка ступені тяжкості хворих за розробленою нами діагностичною шкалою «Педіатрична шкала оцінки тяжкості гематологічних хворих». Дана шкала створена на основі шкал: MOSF, PELOD, Score of Stone and Elebute, SAPS, PSI, APACHE II, PRISM III. Окрім цього, вона доповнена наступними показниками, які були відсутні у вищезгаданих діагностичних шкалах: оцінка рівня паличкоядерних лейкоцитів, наявність/відсутність ниркової недостатності, наявність/відсутність ураження шлунково-кишкового тракту чи інших систем органів.

Найвищі сумарні бали, згідно запропонованої шкали, зафіксовано у пацієнтів під час виникнення ускладнень хіміотерапії у порівнянні із балами хворих під час маніфестації лейкемії. Серед хворих з летальним результатом показники сумарного балу були достовірно вищими, що демонструє здатність шкали прогнозувати настання несприятливого результату. За даними ROC аналізу при стані хворого з оцінкою вище 9 балів настання летального результату достовірно вірогідне ( $p < 0,001$ ), площа під ROC кривою дорівнює 0,78.

Педіатрична шкала оцінки тяжкості гематологічних хворих демонструє можливість прогнозування несприятливого результату у дітей, хворих на гостру лейкемію, як при маніфестації захворювання так

і під час ускладнень хіміотерапії лейкемії. ROC аналіз з урахуванням показників площі під ROC кривою (0,78-0,79) при оцінці стану хворого у 9 балів та вище свідчить про можливість розвитку несприятливого результату лікування.

**Ключові слова:** гостра лейкемія, діти, шкала оцінки тяжкості, летальність від лейкемії.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами темами.** Робота виконувалася відповідно до комплексної науково-дослідної роботи кафедр педіатрії Харківського національного медичного університету за темою «Медико-біологічна адаптація дітей із соматичною патологією в сучасних умовах», № державної реєстрації 0114U003393.

**Вступ.** Гостра лейкемія (ГЛ) – це патологічний стан, при якому відмічається злоякісна клональна трансформація нормальних клітин гемопоєзу в патологічні бласти. В дитячому віці лейкемія посідає перше місце серед інших онкологічних утворень. Національний канцер реєстр України інформує, що частота ГЛ серед дітей складає 4,5:100000 дитячого населення, а смертність від ГЛ 1,1:100000 [2]. Лейкемія та її терапія спричиняють розвиток особливих життєзагрозливих ускладнень [1]. Гострий період лейкемії перебігає з ознаками пригнічення мієлопоєзу та витіканням у критичний геморагічний і мієлосупресивний синдроми. Нашарування інфекційних процесів також є типовими для маніфестації ГЛ. Бластна інфільтрація підсилює синдром інтоксикації та погіршує стан хворого. З початком лікування бластний криз та токсичні ускладнення стають лідируючими у клінічному стані. Вище перелічені стани призводять до розвитку цілої ланки патологічних процесів та синдрому ендогенної інтоксикації, які розвиваються дуже швидко, часом раптово, інколи зі скритим перебігом. Вчасне діагностування подібних станів є запорукою успішного менеджменту хворих на ГЛ.

На сьогодні існує безліч прогностичних шкал, які дозволяють оцінити ступінь тяжкості хворого та вірогідність настання несприятливого результату.

Лікар повинен обрати шкалу, яка найбільш максимально описує ступень тяжкості хворого, при цьому відповідає виду захворювання та розрахована на дитячий вік. Окрім цього, необхідно враховувати потенціал стаціонару, в якому хворі проходять лікування, адже не всі стаціонари мають можливість оцінки деяких біохімічних параметрів, наприклад, такого параметру, як лактат крові. Розроблені градації для оцінки тяжкості клінічного стану у дитячому віці (pSOFA, [4] PELOD, [5]) широко використовуються у дитячій реаніматології. Однак ці шкали мають оцінку роботи окремих систем органів, не враховуючи функціональний стан інших. Наприклад, шкала оцінювання pSOFA [4] добре оцінює функціонування серцево-судинної, дихальної, неврологічної, ниркової та біліарної систем, але вона не враховує наявності або відсутності інфекційних процесів, рівень лейкоцитів, гематокриту, pH крові та електrolітів.

Полісистемність ускладнень перебігу лейкемії та поліхіміотерапії не дозволяє використовувати окрему шкалу. Саме тому, ми пропонуємо поєднання деяких критеріїв з діагностичних шкал (MOSF, PELOD, Score of Stone and Elebute, SAPS, PSI, APACHE II, PRISM III) [3, 4, 5] в одну, яка не буде занадто громіздкою, але при цьому максимально оцінюватиме ступінь ураження всіх систем та органів. Окрім наведених нижче ознак, ми включили до діагностичної шкали наступні показники: оцінка рівня паличкоядерних лейкоцитів, наявність/відсутність ниркової недостатності, наявність/відсутність ураження шлунково-кишкового тракту (ШКТ)

чи інших систем органів. Адже інфекційні процеси займають високу питому вагу серед ускладнень ГЛ.

**Мета дослідження** – сформувати діагностично-прогностичну шкалу оцінки тяжкості дітей, хворих на ГЛ.

**Матеріал та методи дослідження.** Проводилось динамічне спостереження за 57 хворими на ГЛ. Всі пацієнти проходили лікування в КНП «Харківська клінічна дитяча лікарня № 16» Харківської міської ради протягом 2016-2018 років. Діагностику та лікування ГЛ проводили згідно наказів Міністерства охорони здоров'я України № 364 від 20.07.2005 року «Дитяча гематологія», № 617 від 23.07.2010 року «Про внесення змін в наказ МОЗ від 20.07.2005 № 364 «Про затвердження протоколів надання медичної допомоги дітям за спеціальністю «Дитяча гематологія»». Під час надходження хворого до стаціонару та під час виникнення ускладнень хіміотерапії проводилась оцінка ступені тяжкості хворих за допомогою оціночної шкали. Діагностична шкала включала наступні лабораторні показники: гемоглобін, лейкоцити, паличкоядерні лейкоцити, тромбоцити, сечовину та креатинін, загальний білок, білірубін, аланінамінотрансферазу (АЛТ), електrolіти (калій, натрій), гематокрит та pH крові. Також до шкали входили оцінка фізіологічних і патологічних показників: температури тіла, частоти серцевих скорочень та дихання, артеріального тиску, неврологічного статусу, наявності або відсутності інфекційних процесів внутрішніх органів та м'яких тканин (табл. 1).

**Таблиця 1** – Педіатрична шкала тяжкості гематологічних хворих\*

| Показник                                | Границі                  | Бали |
|-----------------------------------------|--------------------------|------|
| Фізіологічні показники                  |                          |      |
| Максимальна t тіла, градуси за Цельсієм | 36-37,4                  | 0    |
|                                         | 37,5-38,4                | 1    |
|                                         | 38,5-39                  | 2    |
|                                         | >39                      | 3    |
|                                         | <36                      | 3    |
| ЧСС, ударів у хвилину                   | 0-1 рік 215-225          | 3    |
|                                         | 0-1 рік > 225            | 4    |
|                                         | 1 рік-12 років 185-205   | 3    |
|                                         | 1 рік-12 років > 205     | 4    |
|                                         | старше 12 років 145-155  | 3    |
|                                         | старше 12 років > 155    | 4    |
| ЧД, дихання у хвилину                   | < 50                     | 0    |
|                                         | 50-60                    | 1    |
|                                         | 61-90                    | 3    |
|                                         | > 90                     | 5    |
|                                         | Штучна вентиляція легень | 6    |

Продовження табл. 1

| Показник                                                | Границі                                                                            | Бали |
|---------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|------|
| Систолічний артеріальний тиск, мм рт ст                 | 0-1 міс 40-55                                                                      | 3    |
|                                                         | 0-1 міс < 40                                                                       | 6    |
|                                                         | 1 міс-1 рік 45-65                                                                  | 3    |
|                                                         | 1 міс-1 рік < 45                                                                   | 6    |
|                                                         | 1 рік-12 років 55-75                                                               | 3    |
|                                                         | 1 рік-12 років < 55                                                                | 6    |
|                                                         | старше 12 років 65-85                                                              | 3    |
|                                                         | старше 12 років < 65                                                               | 6    |
| Діастолічний артеріальний тиск, мм рт ст                | будь-який вік > 110                                                                | 6    |
| Неврологічні порушення                                  | Відсутні                                                                           | 0    |
|                                                         | Порушення свідомості, судоми                                                       |      |
| Ознаки інфекційних процесів грудної клітини (пневмонії) | клінічні або рентгенологічні ознаки інфекції грудної клітини без кашлю             | 2    |
|                                                         | клінічні або рентгенологічні ознаки інфекції грудної клітини з продуктивним кашлем | 4    |
|                                                         | лобарна, грибова пневмонія                                                         | 6    |
| Ураження органів шлунково-кишкового тракту              | афтозний стоматит                                                                  | 2    |
|                                                         | токсична гастроентеропатія                                                         | 2    |
|                                                         | парез кишківника                                                                   | 2    |
| Інфекції сечовивідних шляхів                            | цистит, пієлонефрит                                                                | 2    |
| Гнійні вогнища                                          | гнійні вогнища м'яких тканин                                                       | 4    |
|                                                         | гнійні вогнища кісток                                                              | 6    |
| Лабораторні показники                                   |                                                                                    |      |
| Ht крові, %                                             | ≥ 60                                                                               | 4    |
|                                                         | 50-59                                                                              | 2    |
|                                                         | 46-49                                                                              | 1    |
|                                                         | 30-45                                                                              | 0    |
|                                                         | 20-29                                                                              | 2    |
|                                                         | < 20                                                                               | 4    |
| Гемоглобін, г/л                                         | 70-100                                                                             | 1    |
|                                                         | < 70                                                                               | 2    |
| Лейкоцити, х 10 <sup>9</sup> /л                         | 12-30                                                                              | 1    |
|                                                         | > 30                                                                               | 2    |
|                                                         | < 2,5                                                                              | 3    |
| Паличкоядерні лейкоцити, %                              | 0-4                                                                                | 0    |
|                                                         | 5-9                                                                                | 1    |
|                                                         | > 10                                                                               | 2    |
| Тромбоцити, х 10 <sup>9</sup> /л                        | ≥ 150                                                                              | 0    |
|                                                         | 100-149                                                                            | 1    |
|                                                         | 50-99                                                                              | 2    |
|                                                         | 20-49                                                                              | 3    |
|                                                         | <20                                                                                | 4    |
| Сечовина сироватки крові, ммоль/л                       | 0-1 міс > 4,2                                                                      | 3    |
|                                                         | всі інші > 5,3                                                                     | 3    |
| Креатинін сироватки крові, мкмоль/л                     | 0-1 міс > 70                                                                       | 2    |
|                                                         | 1 міс-12 років > 80                                                                | 2    |
|                                                         | старше 12 років >110                                                               | 2    |

Закінчення табл. 1

| Показник                        | Границі                                  | Бали |
|---------------------------------|------------------------------------------|------|
|                                 | Гостра ниркова недостатність, гемодіаліз | 3    |
| Загальний білок, г/л            | 51-58                                    | 1    |
|                                 | 50-41                                    | 2    |
|                                 | < 41                                     | 3    |
|                                 |                                          |      |
| Загальний білірубін, ммоль/л    | ≤ 20                                     | 0    |
|                                 | 20-60                                    | 1    |
|                                 | 61-120                                   | 2    |
|                                 | 121-240                                  | 3    |
|                                 | >240                                     | 4    |
|                                 |                                          |      |
| АЛТ, мкмоль                     | <1,4 (<40 Од/л)                          | 0    |
|                                 | >1,4 (>40 Од/л)                          | 1    |
| Калій сироватки крові, ммоль/л  | ≥ 7,0                                    | 4    |
|                                 | 6,0-6,9                                  | 3    |
|                                 | 5,5-5,9                                  | 1    |
|                                 | 3,5-5,4                                  | 0    |
|                                 | 3,0-3,4                                  | 1    |
|                                 | 2,5-2,9                                  | 2    |
|                                 | < 2,5                                    | 4    |
|                                 |                                          |      |
| Натрій сироватки крові, ммоль/л | ≤ 119                                    | 3    |
|                                 | 120-134                                  | 2    |
|                                 | 135-154                                  | 0    |
|                                 | ≥ 155                                    | 4    |
| рН крові, ум. од.               | ≥ 7,7 або <7,15                          | 4    |
|                                 | 7,6-7,69                                 | 3    |
|                                 | 7,5-7,59                                 | 1    |
|                                 | 7,33-7,49                                | 0    |
|                                 | 7,25-7,32                                | 2    |
|                                 | 7,15-7,24                                | 3    |
|                                 |                                          |      |

**Примітки:** \*Алгоритм користування шкалою: кожен діагностичний критерій має оцінку, яка виражається у балах від 0-6, де 0 – це нормальний рівень показника, або відсутність ознак ураження, а 6 – це найбільше відхилення показника від норми, або наявність порушення функціонування внутрішніх органів. При відсутності можливості оцінювання того чи іншого показника він приймається за «умовну» норму та йому присвоюється оцінка у «0» балів. Бали за кожний критерій підсумовуються в загальну оцінку.

Розподіл хворих на групи:

- 1 група – початок лікування (гостра фаза захворювання);
- 2 група – під час ускладнень хіміотерапії чи захворювання.

Статистичний аналіз даних проводили за допомогою статистичних програм: «EXCELL for WINDOWS», «STATISTICA 7.0 for WINDOWS» та «MedCalc». Для кожного показника визначені медіани та квартилі. Оцінювання статистичної достовірності між групами проводили за допомогою непараметричного показника Манна-Уїтні. Всі значення Р були двобічними, а значення  $p < 0,05$  вважались статистично значимі. Прогностичну значимість діагностичної шкали оцінювали за допомогою ROC аналізу.

Клінічні обстеження, матеріали яких були отримані для даного дослідження, були схвалені Ко-

місією з етики та біоетики Харківського національного медичного університету та проводилися відповідно до керівних принципів Гельсінської декларації. Усі учасники та/або їхні батьки дали письмову інформовану згоду на участь у дослідженні.

#### Результати дослідження та їх обговорення.

Середній вік хворих склав  $4,67 \pm 3,97$  роки. Достовірно переважали хлопчики ( $n=38$ ) поміж дівчат ( $n=19$ ,  $p < 0,05$ ). Серед морфологічних варіантів у 49 дітей (86%,  $p < 0,05$ ) зафіксовано лімфобластну лейкемію. Лише у 8 (14%) дітей встановлено мієлобластний варіант гострої лейкемії.

Клінічна характеристика хворих обох груп з демонстрацією показників, які враховувались під час проведення оцінки тяжкості стану згідно з діагностичної шкали наведена у табл. 2.



**Таблиця 2** – Вітальні та лабораторні показники хворих на гостру лейкемію (медіана, нижній та верхній квартилі)

| Показник                                                 | Група 1<br>n = 44       | Група 2<br>n = 38       |
|----------------------------------------------------------|-------------------------|-------------------------|
| Температура тіла, градуси за Цельсієм                    | 37,2<br>[36,6-38,0]     | 36,6<br>[36,6-37,5]     |
| Частота серцевих скорочень, ударів у хвилину             | 118,0<br>[108,0-120,0]  | 104,0<br>[96,0-122,0]   |
| Частота дихання у хвилину                                | 24,0<br>[20,0-28,5]     | 22,0<br>[20,0-25,5]     |
| Систолічний тиск, мм рт.ст.                              | 90<br>[90-100]          | 95<br>[90-100]          |
| Діастолічний тиск, мм рт.ст.                             | 60<br>[60-65]           | 60<br>[60-65]           |
| Кількість дітей на штучній вентиляції легенів            | 0                       | 2                       |
| Кількість дітей з інфекційними процесами легенів         | 8                       | 10                      |
| Кількість дітей з ураженням ШКТ                          | 2                       | 21                      |
| Кількість дітей з гнійними вогнищами м'яких тканин       | 0                       | 1                       |
| Кількість дітей з ураженням центральної нервової системи | 1                       | 2                       |
| Кількість дітей з нирковою недостатністю                 | 0                       | 2                       |
| Гематокрит крові, %                                      | 26,00<br>[21,00-32,00]  | 29,00<br>[24,50-32,50]  |
| Гемоглобін, г/л                                          | 86,00<br>[56,0-101,0]   | 102,5<br>[90,00-116,0]  |
| Лейкоцити, $\times 10^9/\text{л}$                        | 10,60<br>[4,15-32,35]   | 1,55<br>[0,80-2,80]     |
| Паличкоядерні лейкоцити, %                               | 1,00<br>[1,00-3,00]     | 1,00<br>[1,00-1,00]     |
| Тромбоцити, $\times 10^9/\text{л}$                       | 54,50<br>[25,00-111,0]  | 100,00<br>[50,00-164,0] |
| Сечовина сироватки крові, ммоль/л                        | 4,00<br>[3,30-4,60]     | 3,60<br>[3,10-5,60]     |
| Креатинін сироватки крові, мкмоль/л                      | 67,00<br>[61,00-79,00]  | 66,00<br>[59,00-80,00]  |
| Загальний білок, г/л                                     | 65,15<br>[56,70-71,10]  | 56,10<br>[51,80-66,80]  |
| Загальний білірубін, мкмоль/л                            | 14,00<br>[13,00-16,00]  | 16,00<br>[13,50-18,50]  |
| АЛТ, мкмоль                                              | 0,50<br>[0,35-0,90]     | 1,10<br>[0,60-2,30]     |
| Калій сироватки крові, ммоль/л                           | 3,50<br>[3,24-3,92]     | 3,34<br>[3,11-3,52]     |
| Натрій сироватки крові, ммоль/л                          | 140,65<br>[137,6-141,7] | 136,50<br>[134,5-139,9] |
| pH крові, ум. од.                                        | 7,41<br>[7,35-7,45]     | 7,39<br>[7,33-7,44]     |

Кожному хворому проводили оцінку клінічного стану згідно представленої шкали. Отримані бали, які були підраховані у групах пацієнтів, наведені у **табл. 3**.

**Таблиця 3** – Сумарні бали (медіана та квартилі) хворих згідно шкали «Педіатрична шкала тяжкості гематологічних хворих»

| Показник                                      | Група 1             | Група 2             |
|-----------------------------------------------|---------------------|---------------------|
| Загальна кількість хворих у групі             | 44                  | 38                  |
| Кількість позитивних результатів              | 37                  | 31                  |
| Кількість прогнозованих летальних результатів | 7                   | 7                   |
| Кількість летальних результатів               | 0                   | 7                   |
| Загальні бали хворих згідно шкали у групі     | 8,5<br>[5,5-11,5]   | 12,0<br>[6,0-17,0]  |
| Бали хворих з позитивним результатом          | 7,0<br>[5,0-11,0]   | 7,0<br>[5,0-16,0]   |
| Бали хворих з летальним результатом           | 11,0<br>[10,0-14,0] | 16,0<br>[13,0-22,0] |

Найвищі сумарні бали зафіксовано у пацієнтів 2-ї групи, що відповідає більш тяжкому стану цих хворих внаслідок ускладнень хіміотерапії впродовж гострої фази лейкемії. У подальшому ми розділили хворих кожної групи залежно від результату лікування: позитивний чи летальний результати. В обох групах зафіксовано по 7 прогнозованих летальних результатів. При попарному порівнянні сумарного балу серед пацієнтів з позитивними та летальними результатами у хворих 1-ої групи виявлено достовірну різницю між балами (Критерій Манна-Уїтні  $U = 45,50000$ ,  $p = 0,018$ ). Достовірну різницю у балах між хворими з позитивним та негативним результатом виявлено також і у дітей 2-ої групи (Критерій Манна-Уїтні  $U = 57,00000$ ,  $p = 0,020$ ). Отже, серед хворих з летальним результатом в обох групах показники сумарного балу згідно запропонованої нами шкали були достовірно вищими, що демонструє здатність шкали прогнозувати настання смерті.

Для повної оцінки прогностичної здатності шкали використовувався ROC аналіз. За даними ROC аналізу при стані хворого з оцінкою вище 9 балів настання летального результату достовірно вірогідне ( $p < 0,001$ ) у хворих 1-ої групи з чутливістю = 100 та специфічністю = 64,9. При цьому площа під ROC кривою дорівнює 0,78 (**рис. 1**).

ROC аналіз сумарного балу пацієнтів 2-ої групи та настання летального результату демонструє, що при стані хворого з оцінкою вище

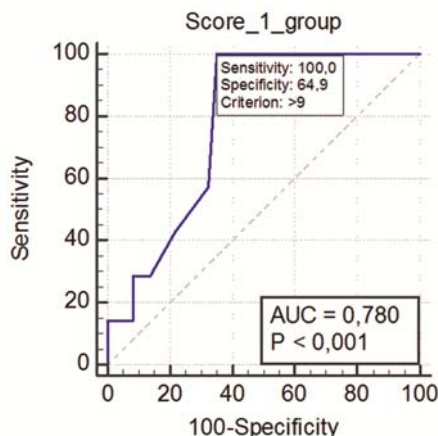
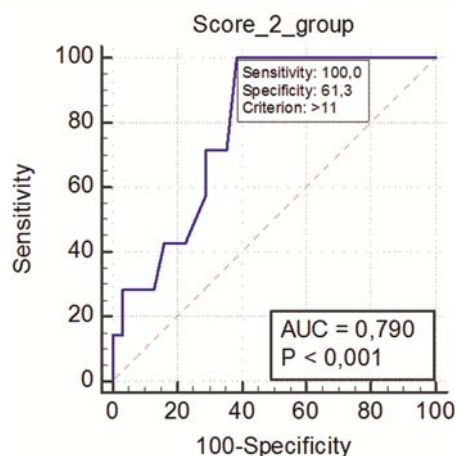


**Рис. 1.** ROC – крива загального балу шкали та прогнозованого летального результату у хворих 1-ої групи

11 балів, настання летального результату достовірно вірогідне ( $p < 0,001$ ) з чутливістю = 100 та специфічністю = 61,3. При цьому площа під ROC кривою дорівнює 0,79 (**рис. 2**).

Запропонована шкала демонструє, що сума балів більше 9 може бути ознакою тяжкого клінічного стану дитини з ГЛ. Також, якщо стан дитини отримує оцінку у 9 балів та вище – є ризик настання летального результату, тобто ці хворі повинні отримувати ретельний моніторинг вітальних функцій та лабораторних показників. Вірогідно, при даному клінічному стані повинен бути перегляд терапії та вирішення питання про переведення пацієнта до відділення інтенсивної терапії.

**Висновки.** Поєднання існуючих діагностичних шкал з внесенням запропонованих доповнень дозволяє отримати бальну оцінку ступені тяжкості дитини з урахуванням наявності або відсутності інфекційних процесів, стану гемопоезу, що важливо враховувати у дітей, хворих на ГЛ. Запропонована шкала не містить оцінки рідкісних біохімічних маркерів і може застосовуватися у стаціонарах, які не мають добре розвинутої лабораторної служби.



Criterion values and coordinates of the ROC curve [Show]

**Рис. 2.** ROC – крива загального балу шкали та прогнозованого летального результату у хворих 2-ої групи

Крім того, вона демонструє взаємозв'язок між тяжкістю хворого та сумою балів, а також можливість прогнозування несприятливого результату у дітей, хворих на гостру лейкемію, як при маніфестації захворювання так і під час ускладнень хіміотерапії лейкемії. Застосування ROC аналізу з урахуванням показників площі під ROC кривою (0,78-0,79) при оцінці стану хворого у 9 балів та вище свідчить про можливість розвитку несприятливого результату лікування.

**Перспективи подальших досліджень.** Удосконалення діагностики і лікування гнійно-септичних та інших ускладнень у дітей з гострою лейкемією. Планується накопичування досвіду застосування діагностичної шкали на більшій кількості пацієнтів. Проводиться дослідження стосовно співвідношення балів за шкалою з іншими лабораторними показниками (імунограма крові та інші) дітей, хворих на ГЛ.

## References

1. Canbolat Ayhan A, Timur C, Kalaycik O. A retrospective analysis of complications observed in children with acute lymphoblastic leukemia during chemotherapy. *Minevra Pediatrica*. 2017; 69(2): 95-105. PMID: 26200521. DOI: 10.23736/S0026-4946.16.04239-0
2. Bulletin of National Cancer Registry of Ukraine. 2017-2018; 20: 66.
3. Elebute EA, Stoner HB. The grading of sepsis. *Br J Surg*. 1983; 70(1): 29-31. PMID: 6824878. DOI: 10.1002/bjs.1800700111
4. Matics TJ, Sanchez-Pinto LN. Adaptation and validation of a pediatric sequential organ failure assessment score and evaluation of the Sepsis-3 definitions in critically ill children. *JAMA Pediatr*. 2017; 171(10): e172352. PMID: 28783810. PMID: PMC6583375. DOI: 10.1001/jamapediatrics.2017.2352
5. Aleksandrovich YuS, Gordeev VI. Otsenochnyie i prognosticheskie shkaly v meditsine kriticheskikh sostoyaniy. 2007. 140 p. [Russian]

УДК 615.155.392-036.11-036.17-053.2-07-037

**ДИАГНОСТИЧЕСКИ-ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ ШКАЛА ОЦЕНКИ СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ ДЕТЕЙ С ОСТРЫМ ЛЕЙКОЗОМ****Одинец Ю. В., Кондратюк Т. А.**

**Резюме.** В детском возрасте лейкоз занимает лидирующую позицию среди других онкологических патологий. Частота острого лейкоза у детей в Украине составляет 4,5:100000 детского населения. Течение лейкоза и его терапия приводит к развитию жизнеугрожающих осложнений, при этом смертность от лейкемии остается высокой, и составляет 1,1:100000.

**Цель исследования** – сформировать диагностически прогностическую шкалу оценки тяжести детей с острым лейкозом.

Проводилось динамическое наблюдение за 57 детьми, больными на острый лейкоз. Все пациенты проходили лечение в «Харьковская клиническая детская больница № 16» с 2016 по 2018 года. Во время поступления ребенка в стационар, а также при возникновении осложнений химиотерапии и лейкоза проводилась оценка степени тяжести больных с помощью разработанной нами диагностической шкалы «Педиатрическая шкала оценки тяжести гематологических больных». Данная шкала была создана на основе шкал: MOSF, PELOD, Score of Stone and Elebute, SAPS, PSI, APACHE II, PRISM III. Кроме этого, шкала дополнена показателями, которых не было в вышеупомянутых диагностических шкалах: оценка уровня палочкоядерных лейкоцитов, наличие/отсутствие почечной недостаточности, наличие/отсутствие поражений желудочно-кишечного тракта или других систем органов.

Наиболее высокие суммарные баллы зафиксированы у пациентов во время возникновения осложнений химиотерапии в сравнении с балами больных при манифестации лейкемии. За данными ROC анализа при состоянии пациента с оценкой выше 9 баллов наступление летального результата достоверно вероятно ( $p < 0,001$ ), площадь под ROC кривой равняется 0,78. Criterion values and coordinates of the ROC curve [Show]

Педиатрическая шкала оценки тяжести гематологических больных демонстрирует возможность прогнозирования неблагоприятного результата у детей, страдающих острым лейкозом, во время манифестации заболевания и осложнениях химиотерапии. Среди больных с летальным результатом показатели суммарного балла были достоверно выше, что демонстрирует способность шкалы к прогнозированию наступления неблагоприятного результата. ROC анализ с учетом показателей площади под ROC кривой (0,78-0,79) при оценке состояния пациента в 9 баллов и выше свидетельствует о возможности развития неблагоприятного результата лечения.

**Ключевые слова:** острый лейкоз, дети, шкала оценки тяжести, летальность от лейкоза.

UDC 615.155.392-036.11-036.17-053.2-07-037

**Diagnostic Prediction Scale of Patient Acuity in Children with Acute Leukemia****Odinets Y. V., Kondratiuk T. O.**

**Abstract.** Leukemia is the most common oncologic neoplastic disease in children. National Cancer Registry of Ukraine states that the frequency of acute leukemia in children is 4.5:100000, and the death rate caused by acute leukemia is 1.1:100000. Leukemia and its treatment may cause the development of specific life-threatening complications.

*The purpose of the study* was to develop a diagnostic prediction scale that would measure the degree of patient acuity in children with acute leukemia.

*Material and methods.* 57 patients diagnosed with acute leukemia were observed. All the patients were receiving their treatment in Kharkiv Clinical Children's Hospital № 16 from 2016 to 2018. With the help of "Pediatric scale of hematologic patient acuity", the level of patient acuity was assessed when the patient was admitted to intensive care unit and when the complications after chemotherapy were developing. The "Pediatric scale of hematologic patient acuity" was developed on the basis of the following scales: MOSF, PELOD, Score of Stone and Elebute, SAPS, PSI, APACHE II, PRISM III. In addition, the following indicators, that were not present in diagnostic scales mentioned above, were added to our scale: estimation of the level of stab leukocytes, presence/absence of renal failure, presence/absence of injuries of gastrointestinal tract or other organ systems.

*Results and discussion.* The highest summary scores were observed in patients during chemotherapy-induced complications compared to the scores patients received at the onset of leukemia. For both groups, seven lethal outcomes were predicted. According to the scale that we developed, patients with lethal outcomes in both groups had significantly higher summary scores. According to the ROC analysis, when the level of acuity is higher than 9, the probability of the lethal outcome is highly significant ( $p < 0.001$ ); the area under the ROC

curve is 0.78. The Pediatric scale of hematologic patient acuity shows the correlation between the level of patient acuity and summary scores. Moreover, it gives an opportunity to predict adverse outcome in children with acute leukemia at the onset of the disease as well as during chemotherapy-induced complications. The area under the ROC curve (0.78-0.79) and with the degree of patient acuity at the score of 9 and higher shows that there is probability of the adverse outcome of the treatment.

**Conclusion.** Combination of existing diagnostic scales with the introduction of the proposed additions getting a score assessment of the severity of the child, taking into account the presence or absence of infectious processes, the state of hemopoiesis, which is important to be taken into account in children with acute leukemia. The proposed scale does not contain estimates of rare biochemical markers and can be used in hospitals that do not have a well-developed laboratory service. For further research it is good to improve diagnosis and treatment of purulent-septic and other complications in children with acute leukemia. It is planned to accumulate the experience of using the diagnostic scale on a larger number of patients. Studies will be conducted on the ratio of scores on a scale with other laboratory parameters (immunogram of blood and other) in children with acute leukemia.

**Keywords:** acute leukemia, children, score of acuteness, lethal outcome from leukemia.

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

**Стаття надійшла 14.06.2019 р.**

*Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування*



DOI: 10.26693/jmbs04.05.173

УДК 616.831-001-053:617.51-0011:616.8-089

Петренко В. Н., Приходько Т. М., Гекова М. В., Шевченко В. В.

## СТРУКТУРНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ ГОЛОВНОГО МОЗГА У ДЕТЕЙ С ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМОЙ РАЗНОЙ СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ

КНП ХОР «Харьковская городская детская больница № 5», Украина

hospitalvictoria78@gmail.com

Целью работы было изучение особенности структурных изменений головного мозга у детей в результате черепно-мозговой травмы в зависимости от степени тяжести и характера клинических проявлений, в зависимости от очага повреждения.

Обследовано 89 детей, перенесших закрытую черепно-мозговую травму. Среди них 70 мальчиков (78,65%) и 19 девочек (21,35%), возраст от 3 до 17 лет. Обследование детей проводилось спустя  $6,1 \pm 0,8$  месяцев после перенесенной черепно-мозговой травмы. Распределение детей на группы проводилось по клиническим формам черепно-мозговой травмы:

I группа – закрытая черепно-мозговая травма, сотрясение головного мозга – 43 ребёнка (48,31%), средний возраст  $(14,6 \pm 2,5)$  года;

II группа – закрытая черепно-мозговая травма с ушибом головного мозга средней степени тяжести – 16 детей (17,98%), средний возраст  $(13,5 \pm 4,5)$  года;

III группа – закрытая черепно-мозговая травма с ушибом головного мозга тяжёлой степени – 30 детей (33,71%), средний возраст  $(14,5 \pm 3,5)$  года.

Средний возраст детей в группах  $(13,5 \pm 4,5)$  года. Во всех группах статистически значимое преобладание детей мужского пола 78,65%.

Для изучения структурных изменений головного мозга проводилась магнито-резонансная томография (Siemens Magnetom с напряжением магнитного поля 0,35 Тл). Были проанализированы результаты обследования магнито-резонансной томографии у детей с закрытой черепно-мозговой травмой. Анализировали наличие структурных изменений в головном мозге в виде кровоизлияний и контузий, а также клинические проявления в зависимости от тяжести травмы и локализации посттравматического повреждения мозга.

На основании проведенного исследования нами отмечено, что у детей закрытая черепно-мозговая травма встречалась в виде сотрясения головного мозга, ушиба головного мозга средней степени тяжести и ушиба головного мозга тяжёлой степени. У детей кровоизлияния чаще отмечались при ушибе головного мозга тяжёлой степени, чем

при ушибе мозга средней степени тяжести. Очаги контузии отмечались у детей, которые перенесли ушиб головного мозга средней степени тяжести и тяжёлой степени. Очаги контузии преобладали в лобной и височной областях, реже отмечались в области мозолистого тела. Также при сотрясении головного мозга тяжёлой степени были характерны два очага контузии. При наличии у детей кровоизлияний имели место гемипарезы и ликворно-гипертензионный синдром. Атактический синдром у детей больше был связан с контузиями.

**Ключевые слова:** дети, черепно-мозговая травма, магнито-резонансная томография, контузия, кровоизлияние.

**Связь работы с научными программами, планами, темами.** Работа выполнена согласно плана научно-исследовательских работ ГУ «Институт неврологии, психиатрии и наркологии НАМН Украины» в рамках НИР «Визначити значення поліморфізму генів системи цитохрому P450 в механізмах виникнення фармакорезистентних форм епілепсій у дітей, оптимізувати підходи до діагностики та лікування», № государственной регистрации 0117U003074.

**Введение.** Черепно-мозговая травма (ЧМТ) мультидисциплинарная проблема на стыке медицины и социологии, является одной из наиболее важных и актуальных проблем современной медицины и отечественного здравоохранения. Это объясняется высокой её распространенностью (в среднем в мире – 2–4 случая на 1000 населения в год), высокой летальностью и инвалидизацией пострадавших [1]. По данным ВОЗ число людей с ЧМТ увеличивается на 2% в год. В Украине ЧМТ ежегодно получают 100–200 тыс. человек, из них 11,5–13,5 тыс. составляют дети. В структуре общего травматизма внутричерепные травмы составляют 4% [2]. Закрытая черепно-мозговая травма встречается в 83,5% случаев, открытая в 16,5% случаев [3].

Повышенное внимание к проблеме черепно-мозговой травмы в детском возрасте определяется тем, что данный контингент пострадавших со-

ставляет до 40% от общего числа госпитализированных в профильные отделения. В 50–90% случаев после перенесенной травмы мозга сохраняется неврологическая симптоматика или формируются новые неврологические синдромы, которые являются ведущим фактором ограничения в последующем обучения ребёнка и профессиональной ориентации [4].

Клиническое течение черепно-мозговой травмы у детей, в отличие от взрослых, характеризуется рядом особенностей. Эти особенности находят свое выражение в специфических для растущего организма реакций, отражающих с одной стороны повышенную чувствительность, ранимость мозга ребенка, с другой – широкие компенсаторные возможности даже в условиях тяжелой черепно-мозговой травмы. Помимо этого, в прогнозе исхода тяжелой черепно-мозговой травмы необходимо учитывать высокий репаративный потенциал и высокую пластичность детского мозга [5]. Наиболее существенные отличия в диагностике и клинической картине проявляются у пострадавших раннего и младшего возраста. Типичное для детей этого возраста преобладание генерализованных, общемозговых реакций при слабой выраженности признаков очагового поражения мозга часто приводит к диагностическим трудностям и ошибкам при оценке тяжести травмы, сопутствующих осложнений [6]. Частота развития посттравматической эпилепсии, после перенесенной ЧМТ, составляет по данным многочисленных исследований от 11 до 20%, а её течение часто имеет прогрессивный характер [7]. Особый класс составляют ранние судорожные припадки, возникающие в момент травмы или в первые 24 часа после неё. У детей чаще это генерализованные судороги, что прогностически неблагоприятно и в последующем приводит к развитию посттравматической эпилепсии [8, 9].

Тяжесть повреждения мозга при черепно-мозговой травме зависит от силы удара и биомеханики травмы [10]. В зависимости от биомеханики травмы развиваются различные повреждения черепа: при падении лицом вниз чаще возникают переломы лобной, скуловой костей; при падении навзничь – переломы теменной, височной, затылочной костей, нередко с распространением трещин на основание черепа [11].

Травмы головы не всегда вызывают повреждение черепа и головного мозга, иногда ограничиваясь, например, лишь мягкими тканями. Диагностика черепно-мозговой травмы предполагает обязательное наличие преходящих или стойких признаков дисфункции головного мозга. Соотношение выраженности повреждения черепа, вещества головного мозга, мягких тканей головы и нередко

сопровождающего черепно-мозговую травму повреждения шейного отдела бывает различным, что предопределяет многообразие симптоматики травмы [12].

Современная классификация ЧМТ учитывает характер и степень повреждения мозга, что определяет клиническое течение, характер лечения и исходы [1, 10].

Выделяют следующие основные клинические формы ЧМТ:

- сотрясение головного мозга, при котором явные морфологические изменения отсутствуют;
- ушиб мозга лёгкой, средней и тяжёлой степени;
- диффузное аксональное повреждение мозга;
- сдавление мозга;
- сдавление головы.

Многослойность проблемы черепно-мозговой травмы у детей обуславливает исключительную важность как практической, так и теоретической разработки и внедрения методов исследования, наблюдения и лечения травматической болезни головного мозга [10].

**Цель работы** – изучить особенности структурных изменений головного мозга у детей в исходе черепно-мозговой травмы в зависимости от степени тяжести, а также характер клинических проявлений в зависимости от очага повреждения.

**Материал и методы исследования.** Обследовано 89 детей перенесших закрытую черепно-мозговую травму. Дети находились на лечении в неврологическом отделении городской детской больницы № 5, г. Харькова. Среди них 70 мальчиков (78,65%) и 19 девочек (21,35%), в возрасте от 3 до 17 лет.

Исследование проведено в соответствии с основными биоэтическими нормами Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации об этических принципах проведения научно-медицинских исследований с поправками (2000, с поправками 2008), Универсальной декларации по биоэтике и правам человека (1997), Конвенции Совета Европы по правам человека и биомедицине (1997). Письменное информированное согласие было получено у родственников каждого участника исследования, и приняты все меры для обеспечения анонимности пациентов.

Обследование детей проводилось спустя  $6,1 \pm 0,8$  месяцев после перенесенной черепно-мозговой травмы. Распределение детей на группы проводилось по клиническим формам черепно-мозговой травмы:

I группа – закрытая черепно-мозговая травма, сотрясение головного мозга – 43 ребёнка (48,31%), средний возраст ( $14,6 \pm 2,5$ ) года;

II группа – закрытая черепно-мозговая травма с ушибом головного мозга средней степени тяжести – 16 детей (17,98%), средний возраст (13,5±4,5) года;

III группа – закрытая черепно-мозговая травма с ушибом головного мозга тяжелой степени – 30 детей (33,71%), средний возраст (14,5±3,5) года.

Всем пациентам проводили сбор анамнестических данных, оценка неврологического статуса. Для изучения структурных изменений головного мозга проводилась магниторезонансная томография (Siemens Magnetom с напряжением магнитного поля 0,35Тл).

Полученные данные были обработаны статистически. Учитывая номинальный тип данных, использовали метод сопряженных таблиц с анализом номинальных данных по V Крамера (частный случай критерия  $\chi^2$ ). Анализ связи признаков проводили с помощью корреляционного анализа Спирмана ( $R_{Sp}$ ). Критический уровень значимости принимали за  $p < 0.05$ .

#### Результаты исследования и их обсуждение.

Черепно-мозговая травма наших пациентов в большей степени была получена вследствие дорожно-транспортных происшествий и несчастных случаев. По характеру у всех пациентов черепно-мозговая травма была закрытая. Средний возраст детей в группах (13,5±4,5) года. Во всех группах статистически значимое преобладание детей мужского пола 78,65%. Данные совпадают с результатами исследований других авторов [14].

Были проанализированы результаты исследования магниторезонансной томографии у детей с закрытой черепно-мозговой травмой. Анализировали наличие структурных изменений в головном мозге в виде кровоизлияний и контузий, а также клинические проявления в зависимости от тяжести травмы и локализации посттравматического повреждения мозга.

Проведенный статистический анализ (табл. 1) показал, что у детей в I гр. наблюдения структурных изменений мозга в виде очагов кровоизлияний не отмечалось. Во II гр. – очаги кровоизлияний отмечались только у 3-х детей, из них у 1 (6,2%) – субдуральное и

2 (12,5%) детей – субарахноидальное кровоизлияние. У детей III гр. преобладающее количество структурных изменений было диагностировано в виде эпидуральных и субарахноидальных кровоизлияний (9 (30,0%) и 10 (33,3%), соответственно), у 6 (20,0%) пациентов – субдуральные, у 1 (3,3%) – внутримозговое кровоизлияние. Различия между группами статистически значимое ( $p < 0,01$ ).

Проведенный статистический анализ (табл. 2) показал, что у детей в первой группе наблюдения структурных изменений мозга в виде очагов контузий не отмечалось. Очаги контузии диагностировали у детей второй и третьей групп наблюдения. Контузии отмечались в лобной области – 16 (18,0%): чаще у детей III гр. – 12 (40,0%), у детей II гр. – 4 (25,0%) по этому признаку группы статистически значимо различались ( $p < 0.001$ ). Очаг контузии в височной области значимо чаще ( $p < 0,05$ ) наблюдался у пациентов III гр. – 6 (20,0%) при 1 (6,2%) случае второй группы наблюдения. Контузию мозолистого тела диагностировали у 3-х (10,0%) детей III гр. наблюдения. Следует отметить, что у 5-ти (17,9%) детей с ушибом головного мозга

**Таблица 1** – Локализация мозговых кровоизлияний у больных с разной степенью тяжести ЗЧМТ (абс.,%)

| Структурные изменения           | Группа наблюдения        |                           |                            | Статистическая значимость различия |
|---------------------------------|--------------------------|---------------------------|----------------------------|------------------------------------|
|                                 | I группа (n=43) (48,31%) | II группа (n=16) (17,98%) | III группа (n=30) (33,71%) |                                    |
| Эпидуральное кровоизлияние      | -                        | -                         | 9 (30,0%)                  | $p < 0,001$                        |
| Субдуральное кровоизлияние      | -                        | 1 (6,2%)                  | 6 (20,0%)                  | $p < 0,01$                         |
| Субарахноидальное кровоизлияние | -                        | 2 (12,5%)                 | 10 (33,3%)                 | $p < 0,001$                        |
| Внутримозговое кровоизлияние    | -                        | -                         | 1 (3,3%)                   | $p > 0,05$                         |

**Примечание:** Критический уровень значимости принимали за  $p < 0.05$ .

**Таблица 2** – Локализация очагов контузии головного мозга у больных с разной степенью тяжести ЗЧМТ (абс.,%)

| Структурные изменения          | Группа наблюдения        |                           |                            |              | Статистическая значимость различия |
|--------------------------------|--------------------------|---------------------------|----------------------------|--------------|------------------------------------|
|                                | I группа (n=43) (48,31%) | II группа (n=16) (17,98%) | III группа (n=30) (33,71%) | Всего (n=89) |                                    |
| Очаг контузии лобной области   | -                        | 4 (25,0%)                 | 12 (40,0%)                 | 16 (18,0%)   | $p < 0,001$                        |
| Очаг контузии височной области | -                        | 1 (6,2%)                  | 6 (20,0%)                  | 7 (7,9%)     | $p < 0,05$                         |
| Очаг контузии мозолистого тела | -                        | -                         | 3 (10,0%)                  | 3 (3,4%)     | $p < 0,05$                         |

**Примечание:** Критический уровень значимости принимали за  $p < 0.05$ .

тяжелої ступені, діагностували по 2 очага контузії.

Учитывая посттравматические структурные изменения головного мозга, были проанализированы неврологические синдромы у больных с черепно-мозговой травмой.

Данный анализ неврологических синдромов (табл. 3) показывает, что ликвороно-гипертензионный синдром занимает ведущее место 74 (83,1%) среди неврологического синдромов, причем у всех 43 (100%) детей I гр. наблюдения, у больных II гр. наблюдения этот синдром был у 13 (81,2%) детей, а у детей III гр. его диагностировали в 18 (60,0%) случаев. То есть наблюдалось статистически значимое ( $p < 0,001$ ) снижение частоты встречаемости синдрома с утяжелением степени ЗЧМТ.

Эпилептические припадки чаще встречались у детей III группы наблюдения – 6 (20,0%), чем у детей I группы – 2 (4,4%) и II группы – 2 (12,5%). Этот синдром не являлся распространенным, и общая частота его диагностирования составила 11,2% (10 детей). Распределение этого синдрома между группами статистически незначимо ( $p > 0,05$ ).

Атактический синдром диагностировали у трети детей с ушибом головного мозга тяжелой степени – 10 (33,3%) и у 3 (18,8%) с ушибом головного мозга средней степени тяжести. В группе с сотрясением головного мозга этот синдром не диагностировали. Различия в частоте встречаемости атактического синдрома между группами статистически значимое ( $p < 0,001$ ).

Гемипарез наблюдали, преимущественно, у детей с ушибом головного мозга тяжелой степени – 16 (53,3%). В то же время в группе с ушибом головного мозга средней степени тяжести гемипарез был только у 1 (6,2%) ребенка, что и обусловило значимые различия между группами ( $p < 0,001$ ).

Синкопальные состояния наблюдались у 4-х (9,3%) детей с сотрясением головного мозга и у 2-х (6,7%) с ушибом головного мозга тяжелой степени. По этому синдрому различия между группами не значимые ( $p > 0,05$ ). Вышеизложенный

анализ неврологических синдромов коррелирует с данными других авторов [15, 17].

Так же следует отметить, что у некоторых детей наблюдали наличие нескольких неврологических синдромов одновременно (табл. 4).

В I гр. наблюдения в основном диагностировали один синдром – 37 (86,0%) и реже два – 6 (14,0%). Во II гр. наблюдения один синдром встречали у 13 (81,2%) и два в 3 (18,8%) случаев. В III гр. наблюдения чаще диагностировали два – 18 (60,0%) и три – 2 (6,7%) неврологических синдрома. Распределение сочетания нарушений в группах статистически значимое ( $p < 0,001$ ).

Было проанализировано влияние кровоизлияний и контузий, определенных по данным МРТ на наличие неврологических синдромов (табл. 5).

По данным корреляционного анализа (табл. 5), можно отметить, что при наличии у детей кровоизлияний имели место гемипарезы ( $R_{Sp} = 0,569$ ;  $p < 0,001$ ) и ликворно-гипертензионным синдромом ( $R_{Sp} = -0,423$ ;  $p < 0,001$ ).

Атактический синдром больше был связан с контузиями ( $R_{Sp} = 0,462$ ;  $p < 0,001$ ), хотя слабая, но значимая корреляционная связь найдена и для кровоизлияний ( $R_{Sp} = 0,263$ ;  $p < 0,05$ ).

**Таблица 3** – Распределение неврологических синдромов у больных разной степени тяжести ЗЧМТ (абс.,%)

| Неврологические синдромы         | Группа наблюдения        |                           |                            |            | Статистическая значимость различия |
|----------------------------------|--------------------------|---------------------------|----------------------------|------------|------------------------------------|
|                                  | I группа (n=43) (48,31%) | II группа (n=16) (17,98%) | III группа (n=30) (33,71%) | Всего      |                                    |
| Эпилептические припадки          | 2 (4,7%)                 | 2 (12,5%)                 | 6 (20,0%)                  | 10 (11,2%) | $p > 0,05$                         |
| Атактический синдром             | -                        | 3 (18,8%)                 | 10 (33,3%)                 | 13 (14,6%) | $p < 0,001$                        |
| Гемипарез                        | -                        | 1 (6,2%)                  | 16 (53,3%)                 | 17 (19,1%) | $p < 0,001$                        |
| Ликворно-гипертензионный синдром | 43 (100,0%)              | 13 (81,2%)                | 18 (60,0%)                 | 74 (83,1%) | $p < 0,001$                        |
| Синкопальные состояния           | 4 (9,3%)                 | -                         | 2 (6,7%)                   | 6 (6,7%)   | $p > 0,05$                         |

**Примечание:** Критический уровень значимости принимали за  $p < 0,05$ .

**Таблица 4** – Анализ сочетаний неврологических синдромов у больных с ЗЧМТ

| Кол-во неврологических синдромов | Группа наблюдения        |                           |                            | Всего      | Статистическая значимость различия |
|----------------------------------|--------------------------|---------------------------|----------------------------|------------|------------------------------------|
|                                  | I группа (n=43) (48,31%) | II группа (n=16) (17,98%) | III группа (n=30) (33,71%) |            |                                    |
| Один                             | 37 (86,0%)               | 13 (81,2%)                | 10 (33,3%)                 | 60 (67,4%) | $p < 0,001$                        |
| Два                              | 6 (14,0%)                | 3 (18,8%)                 | 18 (60,0%)                 | 27 (30,3%) |                                    |
| Три и более                      | 0 (0%)                   | 0 (0%)                    | 2 (6,7%)                   | 2 (2,2%)   |                                    |



**Таблиця 5** – Влияние МРТ признаков травматического повреждения мозга на наличие неврологических синдромов

| МРТ           |                 | Неврологические синдромы |                      |           |                                  |                        |
|---------------|-----------------|--------------------------|----------------------|-----------|----------------------------------|------------------------|
|               |                 | Эпилептические припадки  | Атактический синдром | Гемипарез | Ликворно-гипертензионный синдром | Синкопальные состояния |
| Кровоизлияния | R <sub>Sp</sub> | 0,169                    | 0,263                | 0,569     | -0,423                           | 0,081                  |
|               | p               | p>0,05                   | p>0,05               | p<0,001   | p<0,001                          | p>0,05                 |
| Контузии      | R <sub>Sp</sub> | 0,131                    | 0,462**              | 0,103     | 0,020                            | -0,060                 |
|               | p               | p>0,05                   | p<0,001              | p>0,05    | p>0,05                           | p>0,05                 |

**Примечания:** R<sub>Sp</sub> – коэффициент корреляции, p – статистическая значимость.

Таким образом, проведенный нами статистический анализ показал значимое преобладание черепно-мозговой травмы у мальчиков (78,65%), чем у девочек, что подтверждает результаты исследования других авторов, которые указывают, что травмы у мальчиков наблюдаются в 2-3 раза чаще, чем у девочек [14, 15]. Локализация очагов контузии головного мозга у больных отмечалась в лобной, височной областях. В трёх случаях была контузия мозолистого тела, в пяти отмечалось по два очага контузии, что коррелирует с работами других авторов [16, 17].

#### Выводы

1. На основании проведенного исследования можно отметить, что у детей закрытая черепно-мозговая травма встречалась в виде сотрясения головного мозга, ушиба головного мозга средней степени и ушиба головного мозга тяжелой степени.

2. У детей кровоизлияния чаще отмечались при ушибе головного мозга тяжелой степени, чем при ушибе мозга средней степени тяжести. Различие между группами статистически значимое (p<0,01).
3. Очаги контузии отмечались у детей перенёсших ушиб головного мозга средней степени тяжести и тяжелой степени. Очаги контузии преобладали в лобной и височной областях, реже отмечались в области мозолистого тела. Также при ушибе головного мозга тяжелой степени было характерно два очага контузии.
4. При наличии у детей кровоизлияний имели место гемипарезы и ликворно-гипертензионный синдром (p<0,001). Атактический синдром у детей больше был связан с контузиями (p<0,001).

#### Перспективы дальнейших исследований

состоят в изучении особенности течения черепно-мозговой травмы у детей с дисплазией соединительной ткани.

#### References

1. Kadikova AS, Manvelova MS, Shvedkova VV. *Prakticheskaya nevrologiya* [Practical neurology]. M: Geotar-Media; 2011. 446 p. [Russian]
2. Hobzey N, Pedachenko E, Golik V. Epidemiologiya invalidnosti v sledstvii cherepno-mozgovih travm v Ukraine [Epidemiology of disability as a consequence of brain injury in Ukraine]. *Gurnal Ukraina, Zdorovia natsii*. 2011; 3(19): 30-4. [Russian]
3. Demenko VD, Suhonosova OU. *Osobennosti kliniki, diagnostiki i lecheniya travmaticheskoy bolezni golovnogo mozga u detey* [Specialities of symptoms, diagnosis and curing of traumatic disease of kid's brains]. Kharkov: Uchebno-metodicheskoe posobie; 1999. 37 p. [Russian]
4. Shkolnik VM, Fesenko GD. Prognozirovaniya riska prolongatsii invalidnosti v otdalennom periode cherepno-mozgovoy travmy [Predicting the risk of prolongation of disability in the distant period of traumatic brain injury]. *Mezhdunarodnyy meditsinskiy zhurnal*. 2017; 2: 86-8. [Russian]
5. Semyonova ZhB, Melnikova AV, Savvina IA, Lekmanov AU, Khachataryan VA, Gorelyshev SK. Rekomendatsii po lecheniyu detey s cherepno-mozgovoy travmoy [Recommendations for the treatment of children with traumatic brain injury]. *Rossiyskiy Vestnik*. 2016; VI(2): 112-27. [Russian]
6. Chukhlova ML. Osobennosti diagnostiki cherepno-mozgovoy travmy v detskom vozraste [Features of diagnosis of traumatic brain injury in childhood]. *Pediatr*. 2013; IV: 56-60. [Russian] doi: 10.17816/PED4456-60
7. Alekseenko YuV. Posttravmaticheskaya epilepsiya: problemy diagnostiki, lecheniya i profilaktiki [Post-traumatic epilepsy: problems of diagnosis, treatment and prevention]. *Meditsinskie novosti*. 2006; 11: 25-8. [Russian]
8. Perron AD, Brady WJ, Huff JS. Concussive convulsions: emergency department assessment and management of a frequently misunderstood entity. *Acad Emerg Med*. 2001; 8(3): 296-8. PMID: 11229957. doi: 10.1111/j.1553-2712.2001.tb01312.x
9. Posner E, Lorenzo N. Posttraumatic Epilepsy. eMedicine. Neurology [digital resource]. Eds: Hulihan J, Talavera F, Cavazos J, et al. 2005 Apr 29. Available from: www.emedicine.com

10. Polishchuk ME, Goncharuk OM. Zakrytaya cherepno-mozgovaya travma. Sovremennyy vzglyad na problemu [Closed head injury. Modern view on the problem]. *Mezhdunarodnyy nevrologicheskiy zhurnal*. 2015; 6(76): 72-9. [Russian]
11. Shtulman DR, Levin OS. *Nevrologiya* [Neurology]. M: «MEDpress-inform»; 2002. 763 p. [Russian]
12. Shtaats G, Khonnef D, Pirot V, Radkov T. *Luchevaya diagnostika. Detskie bolezni* [Radiology diagnosis. Childhood diseases]. M: «MEDpress-inform»; 2010. 392 p. [Russian]
13. Ginsberg L. *Nevrologiya dlya vrachey obshchey praktiki* [Neurology for general practitioners]. M: BINOM Laboratoriya znaniy; 2013. 367 p. [Russian]
14. Pobedenniy A. Rasprostranennost' i struktura cherepno-mozgovoy travmy v krupnom promishlennom regione [Prevalence and structure of brain injury at large industrial cities]. *Ukrainskiy neirohirurgicheskiy gurnal*. 2011; 3: 32-5. [Russian] doi: 10.25305/unj.57793
15. Dewan MC, Mummareddy N, Wellons JC 3rd, Bonfield CM. Epidemiology of Global Pediatric Traumatic Brain Injury: Qualitative Review. *World Neurosurg*. 2016 Jul; 91: 497-509. PMID: 27018009. doi: 10.1016/j.wneu.2016.03.045
16. Seroukhov AS. Kliniko-morfologicheskiy analiz ushibov golovnoy mozga po dannym magnito-rezonansnoy tomografii [Clinical and morphological analysis of brain contusions according to magnetic resonance imaging]. *Rossiyskiy mediko-biologicheskiy vestnik imeni akademika IP Pavlova*. 2006; 4: 59-63. [Russian]
17. Nemkova SA, Zavadenko NN, Maslova OI, Karkashadze GA. Diagnostika i korektsiya kognitivnykh narusheniy u detey s posledstviyami cherepno-mozgovoy travmy [Diagnosis and correction of cognitive impairment in children with the effects of traumatic brain injury]. *Pediatricheskaya farmakologiya*. 2014; 11(3): 54-60. [Russian] doi: 10.15690/pf.v11i3.1009

УДК 616.831-001-053:617.51-0011:616.8-089

# **СТРУКТУРНІ ЗМІНИ ГОЛОВНОГО МОЗКУ У ДІТЕЙ З ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЮ ТРАВМОЮ РІЗНОГО СТУПЕНЯ ТЯЖКОСТІ**

**Петренко В. М., Приходько Т. М.,  
Гекова М. В., Шевченко В. В.**

**Резюме.** Метою роботи було вивчення особливостей структурних змін головного мозку у дітей в результаті черепно-мозкової травми в залежності від ступеня тяжкості, а також характер клінічних проявів в залежності від вогнища ушкодження.

Обстежено 89 дітей, які перенесли закриту черепно-мозкову травму. Серед них 70 хлопчиків (78,65%) і 19 дівчаток (21,35%), у віці від 3 до 17 років.

Обстеження дітей проводилося через 6,1±0,8 місяців після перенесеної черепно-мозкової травми. Розподіл дітей на групи проводився з клінічних форм черепно-мозкової травми: I група – закрита черепно-мозкова травма, струс головного мозку – 43 дитини (48,31%), середній вік (14,6±2,5) року; II група – закрита черепно-мозкова травма з забоєм головного мозку середнього ступеня тяжкості – 16 дітей (17,98%), середній вік (13,5±4,5) року; III група – закрита черепно-мозкова травма з забоєм головного мозку важкого ступеня – 30 дітей (33,71%), середній вік (14,5±3,5) року.

Середній вік дітей в групах (13,5±4,5) року. У всіх групах статистично значуще переважання дітей чоловічої статі 78,65%.

Для вивчення структурних змін головного мозку проводилася магнітно-резонансна томографія (Siemens Magnetom з напругою магнітного поля 0,35Тл). Були проаналізовані результати дослідження магнітно-резонансної томографії у дітей із закритою черепно-мозковою травмою. Аналізували наявність структурних змін в головному мозку у вигляді крововиливів і контузій, а також клінічні прояви в залежності від тяжкості травми і локалізації посттравматичного пошкодження мозку.

На підставі проведеного дослідження нами відзначено, що у дітей закрита черепно-мозкова травма зустрічалася у вигляді струсу головного мозку, забою головного мозку середнього ступеня і забою головного мозку важкого ступеня.

У дітей крововиливи частіше відзначалися при забої головного мозку важкого ступеня, ніж при забої мозку середнього ступеня тяжкості. Вогнища контузії відзначалися у дітей, які перенесли забій головного мозку середнього ступеня тяжкості і важкого ступеня. Вогнища контузії переважали в лобній і скроневій ділянках, рідше відзначалися в ділянці мозолистого тіла. Також при струсі головного мозку важкого ступеня були характерні два вогнища контузії. При наявності у дітей крововиливів мали місце геміпарези і лікворно-гіпертензійний синдром. Атактичний синдром у дітей більше був пов'язаний з контузіями.

**Ключові слова:** діти, черепно-мозкова травма, магнітно-резонансна томографія, контузія, крововилив.

UDC 616.831-001-053:617.51-0011:616.8-089

### **Structural Changes in Children's Brain with Traumatic Brain Injury of Different Degree of Severity**

**Petrenko V. N., Prihodko T. M., Hekova M. V., Shevchenko V. V.**

**Abstract.** *The purpose of the study was to find specific features of structural changes of children's brain as a result of traumatic brain injury, depending on its severity, as well as the nature of clinical manifestations depending on the lesion.*

**Material and methods.** We surveyed 89 children with closed craniocerebral injury. Among them there were 70 boys (78.65%) and 19 girls (21.35%), aged from 3 to 17. Examination of children was carried out after  $6.1 \pm 0.8$  months after traumatic brain injury. The distribution of children into groups was carried out according to the clinical forms of traumatic brain injury: Group I – closed craniocerebral injury, brain commotion – 43 children (48.31%), average age ( $14.6 \pm 2.5$ ) years; Group II – closed craniocerebral injury with a brain contusion of moderate severity – 16 children (17.98%), average age ( $13.5 \pm 4.5$ ) years; Group III – closed craniocerebral injury with severe brain contusion – 30 children (33.71), average age ( $14.5 \pm 3.5$ ) years. The average age of children in groups was  $13.5 \pm 4.5$  years. There was a statistically significant predominance of male children of 78.65% in all groups.

**Results and discussion.** Magnetic resonance imaging (Siemens Magnetom with a magnetic field voltage of 0.35 T) was performed to study the structural changes in the brain. We analyzed the results of the study of magnetic resonance imaging of children with closed craniocerebral injury. We noticed the presence of structural changes in the brain in the form of hemorrhages and blast injuries, as well as clinical manifestations depending on the severity of the injury and localization of post-traumatic brain damage. On the basis of the conducted study, the authors noted that children's closed craniocerebral injury occurred in the form of the brain concussion, brain contusion of moderate and severe degrees of the brain contusion.

**Conclusion.** Children hemorrhages were more frequently observed with severe brain contusion than with contusion of moderate brain severity. The damaged area of blast injury was observed in children who suffered a brain contusion of moderate severity and severe degree. The damaged area of blast injury was predominant in the frontal and temporal regions of head, rarely it was noted in the area of the corpus callosum. In case of severe contusion of the brain, there were two typical areas of damage. Hemiparesis and liquor-hypertensive syndrome occurred in the presence of hemorrhage of children. Ataxic syndrome of children was more associated with blast injuries.

**Keywords:** children, traumatic brain injury, magnetic resonance imaging, blast injury, hemorrhage.

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

Стаття надійшла 15.06.2019 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs04.05.180  
УДК 616.33/.34-006.4-089-085

Пікас П. Б.

## ЗАСТОСУВАННЯ СИМБІТЕРУ У КОМПЛЕКСІ З ХІРУРГІЧНИМ ЛІКУВАННЯМ У ХВОРИХ НА ПОЛІПИ ШЛУНКА І КИШЕЧНИКА

Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика,  
кафедра хірургії та трансплантології, Київ, Україна

ppikas@ukr.net

У медицині велике значення відводиться поліпам шлунка і кишечника, оскільки після поліпектомії вони можуть повторно виникати на місці їх первинної локалізації та в іншому місці. Анаеробні мікроорганізми товстої кишки в процесі метаболізму утворюють коротко ланцюгові жирні кислоти, склад яких може порушуватися при зміні її мікрофлори.

**Мета** – оцінити ефективність застосування симбітеру в комплексі з хірургічним лікуванням у хворих із багато численними поліпами шлунка та кишечника (за складом жирних кислот у сироватці крові).

Обстежено 35 здорових осіб (I група), 61 хворий із поліпами шлунка (II група) та 63 хворих із поліпами кишечника (III група). Пацієнтам II A і III A підгруп призначали лише традиційне хірургічне лікування, а пацієнтам II Б і III Б підгруп – хірургічне лікування в комплексі з препаратом симбітер® ацидофільний (0,14 мл/кг, 2 рази на день, per os; 28 днів). До і після лікування визначали склад жирних кислот фосфоліпідів у сироватці крові на газовому хроматографі серії "Цвет-500" із плазмо іонізаційним детектором в ізотермічному режимі.

У процесі лікування швидше покращувалися показники жирних кислот у сироватці крові у хворих на поліпи II Б і III Б підгруп. У пацієнтів II Б і III Б підгруп швидше зменшувався рівень маргаринової жирної кислоти, а також швидше збільшувався рівень олеїнової, пальмітинової і стеаринової жирних кислот, що відмічалось значно повільніше у пацієнтів II A і III A підгруп (при хірургічному лікуванні без симбітеру).

Поява маргаринової жирної кислоти у хворих II і III груп до лікування зумовлена присутністю бактеріальної інфекції у даних пацієнтів. У хворих II Б і III Б підгруп у процесі лікування зникала маргарінова жирна кислота, що свідчить про позитивний вплив симбітеру на склад жирних кислот і мікрофлори. При лікуванні хворих II A і III A підгруп маргарінова жирна кислота зберігалась.

Рівень лінолевої жирної кислоти у пацієнтів II Б і III Б підгруп та II A і III A підгруп у процесі лікуван-

ня зберігався на високих рівнях. При застосуванні симбітеру рівень лінолевої жирної кислоти у пацієнтів II Б і III Б підгруп не нормалізувався. При лікуванні пацієнтів II A і III A підгруп відмічалась аналогічна ситуація.

Рівень олеїнової жирної кислоти ( $C_{18:1}$ ) в процесі лікування достовірно зростав ( $p < 0,05$ ) у пацієнтів II Б і III Б підгруп, хоча був зниженим ( $p < 0,05$ ) порівняно із здоровими особами. При лікуванні хворих II A і III A підгруп рівень олеїнової жирної кислоти ( $C_{18:1}$ ) зростав недостовірно.

У хворих II Б і III Б підгруп у процесі лікування сумарний вміст насичених і ненасичених жирних кислот не нормалізувався.

Застосування симбітеру у комплексі з хірургічним лікуванням у хворих із багато численними поліпами шлунка і кишечника спрямоване на швидшу корекцію змін складу жирних кислот (маргаринової, олеїнової та пальмітинової і стеаринової) ліпідів у сироватці крові, що певним чином підвищить ефективність лікування цих пацієнтів.

**Ключові слова:** поліпи шлунка і кишечника, жирні кислоти, сироватка крові, симбітер, ефективність лікування.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Дослідження є фрагментом НДР Національної медичної академії післядипломної освіти імені П. Л. Шупика «Комплексний підхід до діагностики і лікування поліпів шлунка та товстої кишки (клініко-експериментальне дослідження)», № державної реєстрації 0111U004005.

**Вступ.** Сьогодні в медицині особливе значення відводиться поліпам, оскільки після поліпектомії вони можуть повторно виникати як на місці їх первинної локалізації, так і в іншому місці [3]. У перші 2 роки після видалення поліпів повторне їх виникнення можливе у 13% хворих. Залозові поліпи повторно виникають у 8% випадків, а ворсинчаті – у 25%. У 90% випадків діагностують доброякісні епітеліальні поліпи, часто виявляють гіперпластичні поліпи [17]. В решті випадках поліпи розглядають



як передраковий стан. Якщо розмір аденоматозних поліпів перевищує 2 см, частота малігнізації досягає 40% [2], за даними іноземних авторів малігнізується від 0,2 до 9% випадків поліпів [14].

**Обґрунтування дослідження.** Однією з причин новоутворень товстої кишки (в тому числі, поліпів) є дисбіотичні зміни в шлунку і кишечнику. Мікрофлора шлунково-кишкового каналу виконує ряд метаболічних функцій, серед яких – підтримання колонізаційної резистентності. Анаеробні мікроорганізми товстої кишки в процесі метаболізму утворюють велику кількість коротко ланцюгових жирних кислот (КЛЖК) [4, 9, 10]. У присутності КЛЖК гальмується розвиток умовно-патогенної флори з протеолітичним типом метаболізму, що супроводжується пригніченням утворення аміаку, гнилісних процесів та ендогенних канцерогенів [13].

Зміна мікрофлори кишечника супроводжується порушенням процесів ферментації КЛЖК (в першу чергу – масляної кислоти), що приводить до зміни їх складу і концентрації у просвіті кишечника. Масляна кислота підтримує дезінтоксикаційну функцію печінки і кишковий гомеостаз, є активним імуномодулятором [15, 16] і важливим активатором апоптозу, їй притаманні протизапальні, антибактеріальні та антиканцерогенні властивості [4]. Дефіцит масляної кислоти сприяє структурним і функціональним змінам колоноцитів.

Склад жирних кислот у крові порушується при патологічних станах в організмі людини та зміні природних умов (у мешканців гірських населених пунктів Закарпатської області) [5]. За результатами даних попередніх наших досліджень відомо про зміну складу мікрофлори [5, 7] та жирних кислот [8] у хворих на поліпи шлунка та кишечника (порівняно із такими показниками у здорових осіб), що свідчить про необхідність проведення їх корекції. Виникає потреба у лікувальних заходах щодо корекції дефіциту жирних кислот із коротким ланцюгом, що можна провести призначенням препаратів пробіотиків. Пробіотики містять мікроорганізми, що беруть участь у синтезі КЛЖК [2]. Найбільшою ефективністю користуються мультиштамові препарати, до яких належить симбітер ацидофільний (містить 14 штамів, властивих нормальному мікробіоценозу людини) та вибраний нами в якості медикаментозного засобу у комплексі з хірургічним лікуванням поліпів шлунка та кишечника.

**Мета дослідження** – оцінити ефективність застосування симбітеру в комплексі з хірургічним лікуванням у хворих на поліпи шлунка і кишечника (за складом жирних кислот у крові).

**Матеріал та методи дослідження.** Було обстежено 35 (22,0% із 159) здорових осіб (I група, порівняння), 61 (38,8% із 159) хворий із поліпами

шлунка (II група) та 63 (39,2% із 159) хворих із поліпами кишечника (III група). У пацієнтів із поліпами шлунка та кишечника було виявлено більше 2-х поліпів. Вік обстежених – 30-75 років. Хворих поділяли на групи методом випадкової вибірки. При рандомізації між групами не було значної різниці за віком, статтю, розмірами та кількістю поліпів і супутніми захворюваннями.

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.

Другу і третю групи було розділено на підгрупи: II А і II Б та III А і III Б підгрупи. До II А підгрупи входило 30 (18,8% із 159) осіб, до II Б підгрупи – 31 (20,0% із 159) особа. До III А підгрупи входило 33 (20,4% із 159) особи, до III Б підгрупи – 30 (18,8% із 159) осіб.

Пацієнтам II А і III А підгруп призначали лише традиційне хірургічне лікування, а пацієнтам II Б і III Б підгруп – хірургічне лікування в комплексі з медикаментозним засобом «Симбітер® ацидофільний» (виробництва ТОВ «О. Д. Пролісок»), який містить 14 пробіотичних бактерій, впливає на систему антиоксидантного захисту та є імуномодулятором. «Симбітер® ацидофільний» призначали в дозі 0,14 мл/кг (розчинивши в молоці), 2 рази на день, per os. Курс лікування – 28 днів.

Хворим на поліпи проводили ендоскопічне дослідження слизової оболонки шлунка і кишечника. Забір матеріалу поліпа для біопсії (для виключення чи підтвердження малігнізації) проводили під час ендоскопії (зондом) або при поліпектомії. Застосовували ендоскопічні апарати з ендовідеосистемою (переважно виробництва фірми «Olympus», Японія) та набором стандартних інструментів. Дослідження проводились на базі клініки Державної установи «Національний інститут хірургії та трансплантології ім. О. О. Шалімова» НАМН України, де хворі знаходились на амбулаторному чи стаціонарному лікуванні.

До лікування і після завершення курсу прийому симбітеру у хворих обох груп (II і III) спостерігали за змінами складу жирних кислот у сироватці крові. Визначення складу жирних кислот фосфоліпідів у сироватці крові проводили на хроматографі серії «Цвет-500» із плазмо іонізаційним детектором в ізо-термічному режимі [11, 12]. Проводили екстракцію ліпідів із сироватки крові, виділення фосфоліпідів,

метилування і газохроматографічний аналіз жирних кислот. Для визначення складу жирних кислот ліпідів використовували скляну колонку (розмір 3 м х 0,3 см), заповнену фазою 5% ПЕГС, на хроматроні N-A/H-НМФС (зерніння 0,125-0,160 мм), температура випарювача – 250°C, витрати азоту і водню – 35 мл/хв, чутливість шкали – 10-а, об'єм ввідної проби – 5 мл, тривалість аналізу – 20 хв.

У хворих із поліпами шлунка і кишечника натще брали кров із вени в кількості 3-5 мл одноразовим шприцом у центрифужну пробірку об'ємом 10 мл і центрифугували протягом 15 хв. при швидкості 1500 об./хв., потім верхній шар (сироватку) відбирали піпеткою Пастера у центрифужну пробірку для екстракції ліпідів.

Кількісну оцінку складу жирних кислот ліпідів у сироватці крові проводили за методом нормування площ шляхом визначення піків метилових ефірів ЖК та їх частки (у%) [11, 12]. Похибка визначення показників складала  $\pm 10\%$ .

Статистична обробка результатів дослідження проводилась на персональному комп'ютері з використанням пакета прикладних програм Microsoft Office Excel, 2003, 2007. Вірогідними вважали різницю при рівні статистичної значущості  $p < 0,05$ ,  $p < 0,01$ ,  $p < 0,001$ .

**Результати дослідження.** До лікування показники жирних кислот у сироватці крові у хворих із поліпами II А і III А підгруп достовірно не відрізнялися від показників жирних кислот у відповідних пацієнтів II Б і III Б підгруп, що дало можливість порівнювати ці підгрупи між собою в процесі лікування.

Після проведеного лікування швидше покращувалися показники жирних кислот у сироватці крові у хворих на поліпи II Б і III Б підгруп порівняно з пацієнтами II А і III А підгруп. Кількість пальмітинової ( $C_{16:0}$ ) та стеаринової ( $C_{18:0}$ ) ЖК в процесі лікування достовірно зростала ( $p < 0,001$ ): у хворих II Б підгрупи – до  $(25,6 \pm 1,0)\%$  і  $(8,8 \pm 0,4)\%$  відповідно (при  $(9,6 \pm 1,0)\%$  і  $(2,8 \pm 0,3)\%$  відповідно до лікування), у пацієнтів III Б підгрупи – до  $(20,0 \pm 0,9)\%$  і  $(8,0 \pm 0,4)\%$  відповідно (при  $(7,3 \pm 0,7)\%$  і  $(1,5 \pm 0,3)\%$  відповідно до лікування). У здорових осіб кількість пальмітинової ЖК ( $C_{16:0}$ ) складала  $(41,9 \pm 0,9)\%$ , стеаринової ЖК ( $C_{18:0}$ ) –  $(15,1 \pm 1,3)\%$ , що достовірно відрізнялось від таких показників у пацієнтів II Б і III Б підгруп після комплексного лікування (прийом симбіотеру в поєднанні з хірургічним втручанням).

У пацієнтів II А підгрупи рівень пальмітинової ( $C_{16:0}$ ) та стеаринової ( $C_{18:0}$ ) ЖК також не нормалізувався (був меншим порівняно з показниками у пацієнтів II Б і III Б підгруп) і складав відповідно  $(15,1 \pm 1,0)\%$  і  $(5,3 \pm 0,2)\%$ , що відрізнялось від показників у здорових осіб ( $p < 0,05$ ) та показників жир-

них кислот до лікування ( $p < 0,05$ ). У пацієнтів III А підгрупи рівень пальмітинової ЖК ( $C_{16:0}$ ) підвищувався до  $(15,1 \pm 0,8)\%$  (але не нормалізувався), а рівень стеаринової ЖК ( $C_{18:0}$ ) практично не змінювався  $((5,0 \pm 0,4)\%, p > 0,05)$ , що також достовірно відрізнялось від показників у здорових осіб ( $p < 0,05$ ) та показників до лікування ( $p < 0,05$ ).

В осіб II А і III А та II Б і III Б підгруп після лікування рівень пентодеканової ЖК ( $C_{15:0}$ ) достовірно не відрізнявся ( $p > 0,05$ ) від показника до лікування.

Кількість маргаринової ЖК ( $C_{17:0}$ ) у пацієнтів II А і III А підгруп у процесі лікування не відрізнялась від показників до лікування та достовірно відрізнялась ( $p < 0,05$ ) від рівня її у хворих II Б і III Б підгруп, де маргарінова ЖК ( $C_{17:0}$ ) була відсутньою. У хворих II А підгрупи рівень її після лікування становив  $(1,0 \pm 0,2)\%$  (до лікування –  $(1,2 \pm 0,3)\%$ ). Кількість маргаринової ЖК ( $C_{17:0}$ ) у пацієнтів III А підгрупи після лікування становила  $(2,4 \pm 0,3)\%$  (до лікування –  $(2,8 \pm 0,4)\%$ ).

Кількість міристинової ЖК ( $C_{14:0}$ ) в процесі лікування достовірно зменшувалась до  $(12,0 \pm 1,1)\%$  ( $p < 0,001$ ) у хворих III Б підгрупи (при  $(20,2 \pm 1,0)\%$  до лікування) та до  $(16,1 \pm 1,1)\%$  ( $p < 0,05$ ) у хворих III А підгрупи. У II Б підгрупі в процесі лікування рівень міристинової ЖК ( $C_{14:0}$ ) також достовірно зменшувався і склав  $(9,0 \pm 1,0)\%$ , у пацієнтів II А підгрупи зменшувався до  $(14,0 \pm 0,9)\%$  ( $p < 0,05$ ) порівняно з показником до лікування.

У хворих II Б та III Б підгруп у процесі лікування сумарний вміст насичених і ненасичених жирних кислот не нормалізувався. У пацієнтів II Б підгрупи вміст насичених жирних кислот зростає до  $(46,4 \pm 1,5)\%$  (при  $(35,1 \pm 1,8)\%$  до лікування), у пацієнтів III Б підгрупи – до  $(43,0 \pm 1,6)\%$  (при  $(35,1 \pm 1,6)\%$  до лікування),  $p < 0,001$ .

Сумарний вміст ненасичених жирних кислот у процесі лікування достовірно зменшувався у пацієнтів II Б підгрупи до  $(53,6 \pm 1,4)\%$  (при  $(64,9 \pm 1,8)\%$  до лікування), у пацієнтів III Б підгрупи – до  $(57,0 \pm 1,2)\%$  (при  $(64,9 \pm 1,6)\%$  до лікування),  $p < 0,001$ . У здорових осіб сумарний вміст насичених жирних кислот склав  $(57,0 \pm 2,0)\%$ , ненасичених жирних кислот –  $(43,0 \pm 2,0)\%$ .

У хворих II А та III А підгруп нормалізації показників насичених і ненасичених жирних кислот також не відбувалось. У пацієнтів II А підгрупи після лікування рівень насичених жирних кислот становив  $(37,6 \pm 1,6)\%$ , ненасичених жирних кислот –  $(52,4 \pm 1,6)\%$  (при  $(35,1 \pm 1,8)\%$  та  $(64,9 \pm 1,8)\%$  відповідно – до лікування). У пацієнтів III А підгрупи після лікування сумарний вміст насичених жирних кислот становив  $(41,6 \pm 1,2)\%$ , ненасичених жирних кислот –  $(58,4 \pm 1,3)\%$  (при  $(35,1 \pm 1,8)\%$  та  $(64,9 \pm 1,8)\%$  відповідно – до лікування).

У процесі лікування рівень арахідонової ЖК ( $C_{20:4}$ ) достовірно зменшувався ( $p < 0,001$ ) з  $(21,7 \pm 1,3)\%$  до  $(10,8 \pm 1,1)\%$  у пацієнтів II Б підгрупи та з  $(23,4 \pm 1,5)\%$  до  $(10,9 \pm 1,5)\%$  у пацієнтів III Б підгрупи. У пацієнтів II А і III А підгруп – відповідно до  $(10,8 \pm 1,1)\%$  і  $(14,5 \pm 1,0)\%$ . У здорових осіб її рівень склав  $(2,8 \pm 0,3)\%$ .

Рівень лінолевої ЖК ( $C_{18:2}$ ) у пацієнтів II Б та III Б підгруп у процесі лікування зберігався на високих рівнях:  $(21,0 \pm 0,7)\%$  – у II Б підгрупі,  $(23,1 \pm 0,6)\%$  – у III Б підгрупі; у здорових осіб –  $(16,0 \pm 1,4)\%$ . При застосуванні симбіотеру рівень лінолевої ЖК у пацієнтів II Б та III Б підгруп не нормалізувався. Аналогічні дані відмічались у пацієнтів II А та III А підгруп.

Рівень олеїнової ЖК ( $C_{18:1}$ ) в процесі лікування достовірно зростав ( $p < 0,05$ ) з  $(13,0 \pm 1,0)\%$  до  $(18,1 \pm 0,7)\%$  у II Б підгрупі та з  $(12,5 \pm 1,0)\%$  до  $(19,0 \pm 1,0)\%$  у III Б підгрупі, хоча був зниженим ( $p < 0,05$ ) порівняно із здоровими особами.

У хворих II А і III А підгруп рівень олеїнової ЖК ( $C_{18:1}$ ) зростав недостовірно: з  $(13,0 \pm 1,0)\%$  до  $(15,0 \pm 0,8)\%$  у II А підгрупі, з  $(12,5 \pm 1,0)\%$  до  $(15,0 \pm 0,9)\%$  у III А підгрупі при  $(24,2 \pm 0,6)\%$  у здорових осіб.

**Обговорення результатів дослідження.** У пацієнтів II Б і III Б підгруп після комплексного лікування (прийом симбіотеру в поєднанні з хірургічним втручанням) рівень пальмітинової ( $C_{16:0}$ ) і стеаринової ( $C_{18:0}$ ) ЖК був достовірно вищим, ніж у пацієнтів II А і III А підгруп, що свідчить про вплив симбіотеру на показники цих жирних кислот.

Наявність міристинової ЖК ( $C_{14:0}$ ) у сироватці крові у пацієнтів обох груп до і після лікування свідчить про ендокринні зміни в організмі хворих із поліпами шлунка і кишечника. Поява маргаринової ЖК ( $C_{17:0}$ ) у хворих II і III груп до лікування зумовле-

на присутністю бактеріальної інфекції у даних пацієнтів, що поєднується з результатами наших досліджень [6, 7]. При проведенні лікування у пацієнтів II Б і III Б підгруп маргаринова ЖК зникала, що свідчить про позитивний вплив симбіотеру на склад жирних кислот і мікрофлори в комплексному лікуванні хворих із поліпами шлунка і кишечника.

Достовірно зростання вмісту ненасичених ЖК в осіб II і III груп відбувалось в результаті збільшення рівня лінолевої ( $C_{18:2}$ ) та арахідонової ( $C_{20:4}$ ) ЖК. Зростання рівня арахідонової ЖК ( $C_{20:4}$ ) у хворих на поліпи II і III груп ( $p < 0,001$ ) засвідчує наявність запального процесу. Зниження рівня олеїнової ЖК ( $C_{18:1}$ ) у пацієнтів II і III груп до і після лікування свідчить про знижену антиоксидантну активність, але симбіотер достовірно прискорює підвищення цієї жирної кислоти у крові хворих II Б і III Б підгруп.

**Висновки.** Спектр жирних кислот ліпідів у сироватці крові у хворих із поліпами шлунка і кишечника змінюється, що свідчить про порушення метаболізму ліпідів та обумовлює необхідність проведення корекції їх складу. Застосування симбіотеру ацидофільного у комплексі з хірургічним лікуванням у хворих із багато численними поліпами шлунка і кишечника спрямоване на швидшу корекцію змін складу жирних кислот ліпідів у сироватці крові, що зумовить підвищення ефективності лікування цих пацієнтів.

**Перспективи подальших досліджень.** Важливу роль у метаболізмі ліпідів та утворенні пальмітинової і стеаринової жирних кислот відіграє печінка [1]. Зниження кількості цих кислот у хворих із поліпами шлунка і кишечника свідчить про порушення функції печінки і потребує також проведення корекції її функціонального стану, що є перспективою подальших наших досліджень.

## References

1. Aleksandrova KV, Sinchenko DM, Levich SV. *Peretravleniia lipidiv u shlunkovo-kyshkovomu trakti liudyny. Lipoproteiny plazmy krovi. Obmin prostykh lipidiv ta ketonovykh til: metodychnyi posibnyk dlia vykladachiv*. Zaporizhzhia: ZDMU; 2016. 91 s. [Ukrainian]
2. Andreeva IV. Potentsialnye vozmozhnosti primeneniya probiotikov v klinicheskoy praktike [The potential application of probiotics in clinical practice]. *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya*. 2006; 8(2): 151–72. [Russian]
3. Domaratckiy VA. Polipektomiia u ditei [Polypectomy in children]. *Klinichna khirurgiia*. 2003; 8: 63. [Ukrainian]
4. Yerofeev NP, Radchenko VG, Seliverstov PV. *Klinicheskaya fiziologiya tolstoy kishki. Mekhanizmy deystviya korotkotsepochechnykh zhirnykh kislot v norme i pri patologii* [Clinical physiology of the colon. The mechanisms of action of short-chain fatty acids in health and disease]. SPB: Forte Print; 2012. 56 p. [Russian]
5. Kedyk AV, Rishko MV. Henderni ta vikovi osoblyvosti zhymo kyslotnoho spektru plazmy krovi u meshkantsiv hirsykh naselenykh punktiv Zakarpatskoi oblasti. *Scientific Journal "ScienceRise: Medical Science"*. 2018; 6(26): 16–9. [Ukrainian]
6. Pikas PB. Stan mikrobnoi kontaminatsii tovstoy kyshky u khvorykh iz polipamy shlunkovo-kyshkovoho traktu [Condition of microbial contamination of the colon in patients with polyps of the gastrointestinal tract]. *Visnyk problem biolohii i medytsyny*. 2014; 4(115): 170–2. [Ukrainian]
7. Pikas PB. Helicobacter pylori ta polipy shlunka, yikh vzaiemozviazok [Helicobacter pylori and stomach polyps, their interrelationship]. *Ekspyrymentalna i klinichna medytsyna*. 2015; 2(67): 129–32. [Ukrainian]

8. Pikas PB. Osoblyvosti metabolichnykh zmin lipidiv u syrovattsi krovi u khvorykh na polipy kyshechnyky i shlunka [Features of metabolic lipid changes in serum of blood in patients with polyps of the intestines and stomach]. *Bio-medical and Biosocial anthropology / Biomedychna i biosotsialna antropohiia*. 2016; 27: 149–54. [Ukrainian]
9. Putnikov AV, Holota YuV, Serhiichuk TM, Ostapchuk AM, Zakordonets LV, Ostapchenko L, et al. Kilkisni ta funktsionalni pokaznyky kyshkovoi normo bioty shchuriv. *Mikrobiolohiia i biotekhnolohiia*. 2015; 2: 89–100. [Ukrainian]
10. Radchenko VG, Suvorov AN, Sitkin SI, Seliverstov PV, Teterina LA. *Effektivnost primeneniya prebiotika Mukofalk u patsientov s khronicheskimi zaboilevaniyami pecheni i pechenochnoy entsefalopatiey na fone disbioza tolstoy kishki* [The effectiveness of prebiotic Mukofalk in patients with chronic liver diseases and hepatic encephalopathy in the setting of colon dysbiosis]. SPB; 2010; 40 s. [Russian]
11. Sazonenko LV. Vyvchennia lipidnykh pokaznykiv syrovatky krovi u vahitnykh z preeklampsiiu v dynamitsi likuvannia [Study of lipid parameters of blood serum in pregnant women with preeclampsia in the dynamics of treatment]. *Lechebnoe delo*. 2003; 1: 86–8. [Ukrainian]
12. Rybakova EV, Sidelnikov VM, Briuzgina TS. *Sposob gazokhromatograficheskogo opredeleniya lipidov v kondensate vydykhaemogo vozdukh: informatsionnoe pismo* [Gas chromatographic method for determining lipids in exhaled air condensate: an information letter]. Kyiv: Kyivskiy med institute; 1991. 2 s. [Ukrainian]
13. Husebye E, Hellstrom R, Midtvedt T. The role of normal microbial flora in control of small intestine motility. *Microbiol Therapy*. 1990; 20: 389–94.
14. Mouraa EGH, Domingosa TA, Alvaradoa H, Iriya K, Kishib HS, Martinsa BC, et al. Pólipo hiperplásico con transformación neoplásica en paciente con gastritis atrófica y múltiples tumores neuroendocrinos [Hyperplastic polyp with neoplastic transformation in a patient with atrophic gastritis and multiple gastric neuroendocrine tumors.]. *Revista de Gastroenterología de México*. 2012 Apr-Jun; 77(2): 96–8. [Spanish] PMID: 22658549. doi: 10.1016/j.rgmx.2012.03.002
15. Thun MJ, Henley SJ, Patrono C. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs as anticancer agents: Mechanistic, pharmacologic, and clinical issues. *Journal of the National Cancer Institute*. 2002; 94: 252–66. PMID: 11854387. DOI: 10.1093/jnci/94.4.252
16. Wachtershauser A. Rationale for the luminal provision of butyrate in intestinal diseases. *European Journal of Nutrition*. 2000; 39(4): 164–71.
17. Buyukasik K, Sevinc MM, Gunduz UR, Ari A, Gurbulak B, Toros AB, et al. Upper gastrointestinal tract polyps: what do we know about them? *Asian Pac Journal Cancer Prev*. 2015; 16(7): 2999–3001.

УДК 616.33/.34-006.4-089-085

## ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ СИМБИТЕРА В КОМПЛЕКСЕ С ХИРУРГИЧЕСКИМ ЛЕЧЕНИЕМ У БОЛЬНЫХ С ПОЛИПАМИ ЖЕЛУДКА И КИШЕЧНИКА

Пикас П. Б.

**Резюме.** В медицине большое значение принадлежит полипам желудка и кишечника. После полипэктомии они могут повторно появляться на месте их первичной локализации или в другом месте. Анаэробные микроорганизмы толстого кишечника в процессе метаболизма образуют кратко цепочные жирные кислоты, состав которых может нарушаться при изменении его микрофлоры.

**Цель** – оценить эффективность применения симбитера в комплексе с хирургическим лечением у больных с многочисленными полипами желудка и кишечника (за составом жирных кислот в сыворотке крови).

Обследовано 35 здоровых лиц (I группа), 61 больной с полипами желудка (II группа) и 63 больных с полипами кишечника (III группа). Пациентам II А и III А подгрупп назначали только традиционное хирургическое лечение, а пациентам II Б и III Б подгрупп – хирургическое лечение в комплексе с препаратом симбитер® ацидофильный (0,14 мл/кг, 2 раза в день, per os; 28 дней). До и после лечения определяли состав жирных кислот фосфолипидов в сыворотке крови на газовом хроматографе серии “Цвет-500” с плазмоионизационным детектором в изотермическом режиме. В процессе лечения быстрее улучшались показатели жирных кислот в сыворотке крови у больных с полипами II Б и III Б подгрупп. У пациентов II Б и III Б подгрупп быстрее уменьшался уровень маргариновой жирной кислоты, а также быстрее увеличивался уровень олеиновой, пальмитиновой и стеариновой жирных кислот, что отмечалось значительно медленнее у пациентов II А и III А подгрупп (при хирургическом лечении без симбитера). Появление маргариновой жирной кислоты у больных II и III групп до лечения обусловлено присутствием бактериальной инфекции у данных пациентов. У больных II Б и III Б подгрупп в процессе лечения исчезала маргариновая жирная кислота, что свидетельствует о положительном влиянии симбитера на состав жирных кислот и микрофлоры. При лечении больных II А и III А подгрупп маргариновая жирная кислота сохранялась. Уровень линолевой ЖК в пациентов II Б и III Б подгрупп, II А и III А подгрупп в процессе лечения сохранялся на высоком уровне. При использовании симбитера уровень линолевой жирной кислоты у пациентов II Б и III Б подгрупп не нормализовался. При лечении пациентов II А и III А подгрупп отмечалась



аналогічна ситуація. Уровень олеїнової жирної кислоти ( $C_{18:1}$ ) в процесі лікування достовірно підвищувався ( $p < 0,05$ ) у пацієнтів II Б і III Б підгруп, але був зниженим ( $p < 0,05$ ) порівняно зі здоровими людьми. При лікуванні хворих II А і III А підгруп рівень олеїнової жирної кислоти ( $C_{18:1}$ ) збільшувався недостовірно. У хворих II Б і III Б підгруп в процесі лікування суммарне вміст насичених і ненасичених жирних кислот не нормалізувався. Застосування симбітера в комплексі з хірургічним лікуванням у хворих з численними поліпами шлунка і кишечника направлено на більш швидку корекцію змін складу жирних кислот (маргаринової, олеїнової, пальмітинової і стеаринової) ліпідів в сироватці крові, що певним чином підвищить ефективність лікування цих пацієнтів.

**Ключові слова:** поліпи шлунка і кишечника, жирні кислоти, сироватка крові, симбітер, ефективність лікування.

UDC 616.33/.34-006.4-089-085

### Efficiency of Symbiter Application in Complex with Surgical Treatment for Patients with Stomach and Bowels Polyps

Pikas P. B.

**Abstract.** In medicine, gastric and intestinal polyps are important because after polypectomy they can appear at their primary location and elsewhere. Anaerobic microorganisms of the large intestine form short-chain fatty acids in the process of metabolism. The composition of short-chain fatty acids is disrupted when changing its microflora.

*The purpose of the study* is to evaluate the efficacy of applying symbiter in combination with surgical treatment in patients with multiple polyps of the stomach and intestines (in terms of fatty acid composition in blood serum).

*Material and methods.* 35 healthy individuals (group I), 61 patients with gastric polyps (group II), and 63 patients with intestinal polyps (group III) were examined. Patients of II A and III A subgroups were prescribed only traditional surgical treatment, and patients of II B and III B subgroups took surgical treatment in a complex with Symbiter® acidophilic (0.14 ml / kg, 2 times a day, per os; 28 days). Before and after treatment, the composition of fatty acids of phospholipids in blood serum was determined on a "Svet-500" gas chromatograph with a plasma ionization detector in the isothermal mode.

*Results and discussion.* Fatty acid indices of blood serum improved in patients with polyps in II B and III B subgroups. In patients of II B and III B subgroups, the level of margarine fatty acid decreased faster, and the level of oleic, palmitic and stearic fatty acids increased faster, which was noted much slower in patients of II A and III A subgroups (during surgical treatment without symbiter). Margarine fatty acid disappeared in patients of II B and III B subgroups, which was not observed in patients of II A and III A subgroups. The appearance of margarine fatty acid in patients of II and III groups before treatment is due to the presence of bacterial infection in these patients. Patients of II B and III B subgroups disappeared in the course of treatment with margarine fatty acid, which testified to the positive effect of the symbiter on the composition of fatty acids and microflora. In the treatment of II A and III A subgroups patients' margarine fatty acid were preserved. The level of linoleic fatty acid in patients of II B and III B subgroups and II A and III A subgroups during treatment was maintained at high levels. When using a symbiter, the level of linoleic fatty acid in patients of IIB and IIIB subgroups was not normalized. In the treatment of patients of IIA and IIIA subgroups, a similar situation was noted. The level of oleic fatty acid ( $C_{18:1}$ ) significantly ( $p < 0,05$ ) increased in the treatment process in patients of II B and III B subgroups, although it was decreased ( $p < 0,05$ ) compared with healthy subjects. In the treatment of IIA and IIIA subgroups patients, the level of oleic fatty acid ( $C_{18:1}$ ) increased unreliably. In patients of II B and III B subgroups, the total content of saturated and unsaturated fatty acids was not normalized during treatment.

*Conclusion.* The use of symbiter in a complex with surgical treatment in patients with multiple polyps of the stomach and intestines was aimed at a quicker correction of changes in the fatty acid (margarine, oleic, palmitic and stearic) composition of lipids in the serum of blood, which in some way increased the effectiveness of treatment of these patients.

**Keywords:** polyps of the stomach and intestines, fatty acids, blood serum, symbiter, effectiveness of 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 24.05.2019 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs04.05.186

УДК 616.345-008.87:616.36-003.826:616.379-008.64]-08

Сірчак Є. С., Грига В. І., Пічкарь Й. І., Гема-Багіна Н. М.

## КОРЕКЦІЯ ДИСБІОЗУ ТОВСТОЇ КИШКИ У ХВОРИХ НА НЕАЛКОГОЛЬНУ ЖИРОВУ ХВОРОБУ ПЕЧІНКИ ТА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 2 ТИПУ

ДВНЗ «Ужгородський національний університет», медичний факультет,  
Україна

sirchakliza777@gmail.com

У більшості випадків неалкогольна жирова хвороба печінки асоційована з метаболічним синдромом. Результати останніх досліджень пов'язують формування метаболічних порушень в організмі, в тому числі і неалкогольна жирова хвороба печінки, із порушенням у мікробіоценозі кишечника.

**Мета дослідження** – провести корекцію дисбіозу товстої кишки у хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки та цукровий діабет 2 типу.

Обстежено 52 хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки, а саме – неалкогольний стеатогепатит та цукровий діабет 2 типу. Всім пацієнтам проведено загальноклінічні, антропометричні, лабораторно-інструментальні методи дослідження, а також до та після лікування визначено якісний і кількісний склад мікрофлори товстої кишки. На фоні комплексної терапії хворим для корекції дисбіозу товстої кишки призначено пробіотик Опефера по 2 капсули 3 рази на добу після прийому їжі протягом 4 тижнів.

Аналіз мікробного складу фекалій у обстежених хворих на неалкогольний стеатогепатит та цукровий діабет 2 типу до лікування вказує на виражені зміни в кількісному і якісному складі мікрофлори товстої кишки. У всіх хворих визначали зниження рівня представників анаеробної флори: біфідобактерій нижче  $10^7$ , а також лактобактерій нижче  $10^6$ , що супроводжувалось підвищенням кількості представників патогенної мікрофлори у товстій кишці. Після комплексної терапії із використанням мультипробіотика Опефера у хворих на неалкогольний стеатогепатит та цукровий діабет 2 типу виявлено позитивну динаміку у кількісному та якісному складі мікрофлори товстої кишки. Після курсу лікування із використання Опефера у жодного обстеженого пацієнта не діагностовано дисбіоз IV ступені, а дисбіоз III ступені зменшився у 6 разів. Ці зміни супроводжувались нормалізацією у мікробному складі товстої кишки у 21,2% випадків хворих, а також збільшення кількості обстежених на неалкогольний стеатогепатит та цукровий діабет 2 типу із дисбіозом I ступені (до 38,5%). Проведена комплексна

терапія позитивно вплинула також на показники ліпідного обміну.

У хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки (неалкогольний стеатогепатит) та цукровий діабет 2 типу встановлено дисбіоз товстої кишки переважно III та II ступенів. Комплексна терапія із використанням мультипробіотика Опефера сприяє нормалізації кількісного і якісного складу мікрофлори товстої кишки у хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки (неалкогольний стеатогепатит) та цукровий діабет 2 типу, а також – показників ліпідного обміну у даних пацієнтів.

**Ключові слова:** неалкогольна жирова хвороба печінки, неалкогольний стеатогепатит, цукровий діабет 2 типу, дисбіоз товстої кишки, лікування.

**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, а також загальнонаукової теми кафедри пропедевтики внутрішніх хвороб.

**Вступ.** Неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП) – це хронічне захворювання, в основі якого лежить збільшене накопичення ліпідів у гепатоцитах, що перевищує 5% від маси печінки при відсутності токсичної дії алкоголю [1]. НАЖХП включає дві морфологічні форми захворювання з різним прогнозом: неалкогольний жировий гепатоз і неалкогольний стеатогепатит (НАСГ) [2].

У більшості випадків НАЖХП асоційована з метаболічним синдромом. Деякі автори пропонують вважати НАЖХП однією із складових метаболічного синдрому [3], розглядаючи її як печінковий прояв метаболічного синдрому [4]. На сьогодні доведено спільність патогенетичних механізмів для НАЖХП та метаболічного синдрому і стає очевидним їх зв'язок із цукровим діабетом (ЦД) 2 типу, серцево-судинними захворюваннями і тяжкими

формами захворювання печінки, включно з цирозом і гепатоцелюлярною карциномою.

Результати останніх досліджень пов'язують формування метаболічних порушень в організмі, в тому числі і НАЖХП, із порушенням у мікробіоценозі кишечника. Посилене надходження вільних жирних кислот у печінку внаслідок дії різних екзо- та ендогенних чинників разом із зміненою активністю кишкового мікробіому призводить до накопичення тригліцеридів і «токсичних» рівнів вільних жирних кислот, вільного холестерину та інших ліпідних метаболітів, які викликають дисфункцію мітохондрій, оксидативний стрес, утворення активних форм кисню та стрес ендоплазматичного ретикулула з формуванням запалення та фіброзу печінки (НАСГ) [5, 6].

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 [7]. Отже, корекція мікробіоценозу кишечника у хворих з метаболічними порушеннями, в тому числі із НАЖХП та ЦД 2 типу, має бути важливим елементом комплексної терапії у даного контингенту пацієнтів.

**Мета дослідження:** провести корекцію дисбіозу товстої кишки у хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки та цукровий діабет 2 типу.

**Матеріал та методи дослідження.** Під нашим спостереженням знаходилось 52 хворих на НАЖХП, а саме – НАСГ та ЦД 2 типу, які перебували на стаціонарному лікуванні в гастроентерологічному та ендокринологічному відділеннях Закарпатської обласної клінічної лікарні імені 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  $48,3 \pm 5,7$  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  $47,6 \pm 5,8$  років. Чоловіків було 12 (60,0%), жінок – 8 (40,0%).

Всім обстеженим пацієнтам 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). Відповідно

до рекомендацій Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), хворих розподілили залежно від показника ІМТ, при якому ІМТ 16,0 і менше відповідало вираженому дефіциту маси тіла; 16,0–18,5 – недостатній масі тіла; 18,0–24,9 – нормальній масі; 25,0–29,9 – надмірній масі; 30,0–34,9 – ожирінню I ступені; 35,0–39,9 – ожирінню II ступені; 40,0 і більше – ожирінню III ступеню (морбідне ожиріння).

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 обміну (загального холестерину (ЗХ), тригліцеридів (ТГ), ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ), ліпопротеїдів дуже низької щільності (ЛПДНЩ), ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ)), вуглеводного обміну (глюкози, інсуліну, глікозильованого гемоглобіну (HbA1c, %)).

Діагноз НАЖХП 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 [2]. Ступінь ураження печінки розраховано з використанням сурогатних маркерів фіброзу за допомогою онлайн-калькуляторів: NAFLD fibrosis score (NFS), Fibrosis 4 calculator (FIB-4), Фібротест.

Дослідження якісного і кількісного складу мікрофлори товстої кишки (ТК) до та після лікування 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 дисбіозу товстої кишки (ТК) оцінювали за класифікацією Куваєвої І. Б., Ладодо К. С. (1991 р.).

Надання медичної допомоги хворим на НАЖХП (НАСГ) та ЦД 2 типу проводили згідно з клінічними протоколами лікування МОЗ України та локальних протоколів. Для контролю рівня глюкози у сироватці крові обстеженим пацієнтам призначали пероральні цукрознижуючі препарати (метформін) на фоні дієтичного харчування та модифікації способу життя, при потребі проводили інсулінотерапію. Всім обстеженим хворим на НАСГ та ЦД 2 типу призначено препарат урсодезоксихолевої кислоти (УДХК) «Урсофальк» (фірми «Др.Фальк Фарма ГмБХ», Німеччина) із розрахунку 20 мг/кг ваги тіла. Лікування УДХК продовжували протягом 6 місяців.

Для корекції дисбіозу ТК хворим на НАСГ та ЦД 2 типу призначено пробіотик Опефера (фірми World Medicine Europe) по 2 капсули 3 рази на добу після прийому їжі протягом 4 тижнів. Опефера –

комбінований пробіотик, до складу якого входять живі ліофілізовані бактерії (*Lactobacillus rhamnosus*, *Lactobacillus plantarum*, *Streptococcus thermophilus*, *Lactobacillus acidophilus*, *Bifidobacterium spp.* (*Bifidobacterium bifidum*, *Bifidobacterium longum*, *Bifidobacterium infantis*), *Saccharomyces boulardii*, сухий екстракт квіток ромашки аптечної (*Matricaria chamomilla* L.), інулін.

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.** Результати антропометричного дослідження до лікування вказують на порушення ІМТ у більшості обстежених пацієнтів на НАЖХП. При цьому, у хворих з НАСГ частіше діагностовано ожиріння I та II ступенів (у 42,3% та у 15,4% обстежених відповідно), а також надмірна вага – 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 до лікування вказує на виражені змінами в кількісному і якісному складі мікрофлори ТК. У всіх хворих визначали зниження рівня представників анаеробної флори: біфідобактерій нижче  $10^7$ , а також лактобактерій нижче  $10^6$ , що супроводжувалось підвищенням кількості представників патогенної мікрофлори у ТК (табл. 1).

Після комплексної терапії із використанням мультипробіотика Опефера у хворих на НАСГ та ЦД 2 типу виявлено позитивну динаміку у кількісному та якісному складі мікрофлори ТК. При повторному мікробіологічному дослідженні фекалій (не раніше ніж через 2–3 тижні після припинення прийому пробіотика) встановлено нормалізацію кількості *Bifidobacterium* та *Lactobacillus* у всіх обстежуваних нами пацієнтів на НАСГ та ЦД 2 типу. Ці зміни супроводжувались зниженням кількості *Proteus*, *Candida*, *Clostridium*, *Klebsiella* та патогенних стафілококів (табл. 1).

При аналізі ступеня тяжкості дисбіотичних змін до лікування у хворих діагностували переважно дисбіоз – III і II ступенів (у 57,7% і у 23,1% хворих відповідно), а дисбіоз I ступеня встановлено тільки у 15,4% пацієнтів, і лише у 3,8% випадків виявлено дисбіоз IV ступені (рис.1).

Після курсу лікування із використання Опефера у жодного обстеженого пацієнта не діагностовано дисбіоз IV ступені, а дисбіоз III ступені зменшився у 6 разів. Ці зміни супроводжувались нормалізацією у мікробному складі ТК у 21,2% випадків хворих, а також збільшення кількості обстежених на НАСГ та ЦД 2 типу із дисбіозом I ступені (до 38,5%).

**Таблиця 1** – Динаміка кількісного та якісного склад мікрофлори ТК у обстежених хворих та контрольної контрольної групи

| Показник                       | Обстежені хворі (n=52)              |                 |
|--------------------------------|-------------------------------------|-----------------|
|                                | до лікування                        | після лікування |
| <b><i>Bifidobacterium</i>:</b> | Контрольна група 100,0% (8,61±0,13) |                 |
| частота (%)                    | 80,8*                               | 100,0^          |
| Ig KOE/г                       | 6,08±0,11*                          | 8,21±0,14^      |
| <b><i>Lactobacillus</i>:</b>   | Контрольна група 100,0% (6,84±0,15) |                 |
| частота (%)                    | 82,7                                | 100,0           |
| Ig KOE/г                       | 5,06±0,128                          | 6,23±0,41       |
| <b><i>Escherichia</i>:</b>     | Контрольна група 100,0% (7,95±0,08) |                 |
| частота (%)                    | 90,4                                | 96,2            |
| Ig KOE/г                       | 6,01±0,16*                          | 7,01±0,15^      |
| <b><i>Enterococcus</i>:</b>    | Контрольна група 100,0% (7,55±0,22) |                 |
| частота (%)                    | 44,2**                              | 86,5^^          |
| Ig KOE/г                       | 5,44±0,15**                         | 6,98±0,21^      |
| <b><i>Enterobacter</i>:</b>    | Контрольна група 25,0% (1,13±0,09)  |                 |
| частота (%)                    | 40,3*                               | 28,8            |
| Ig KOE/г                       | 3,10±0,19**                         | 1,84±0,35^^     |
| <b><i>Citrobacter</i>:</b>     | Контрольна група 45,0% (1,45±0,07)  |                 |
| частота (%)                    | 26,9*                               | 44,2            |
| Ig KOE/г                       | 2,79±0,07*                          | 1,78±0,11^      |
| <b><i>Staphylococcus</i>:</b>  | Контрольна група 35,0% (3,23±0,11)  |                 |
| частота (%)                    | 51,9*                               | 38,5            |
| Ig KOE/г                       | 4,82±0,10*                          | 3,77±0,15^      |
| <b><i>Klebsiella</i>:</b>      | Контрольна група 20,0% (1,07±0,07)  |                 |
| частота (%)                    | 51,9*                               | 32,7^           |
| Ig KOE/г                       | 3,71±0,22**                         | 1,22±0,43^^     |
| <b><i>Clostridium</i>:</b>     | Контрольна група 15,0% (4,22±0,19)  |                 |
| частота (%)                    | 42,3**                              | 23,1^           |
| Ig KOE/г                       | 5,23±0,09*                          | 4,26±0,15^      |
| <b><i>Proteus</i>:</b>         | Контрольна група 10,0% (0,33±0,08)  |                 |
| частота (%)                    | 36,5**                              | 17,3^           |
| Ig KOE/г                       | 2,65±0,19**                         | 0,88±0,53^^     |
| <b><i>Candida</i>:</b>         | Контрольна група 10,0% (3,26±0,08)  |                 |
| частота (%)                    | 20,5                                | 15,4            |
| Ig KOE/г                       | 4,07±0,11                           | 3,85±0,17       |

**Примітки:** відмінності між показниками у контрольній групі та обстеженими пацієнтами достовірні: \* –  $p < 0,05$ ; \*\* –  $p < 0,01$ ; різниця між показниками у обстежених хворих до і після лікування достовірна: ^ –  $p < 0,05$ ; ^^ –  $p < 0,01$ .

Проведена комплексна терапія позитивно вплинула також на показники ліпідного обміну. Результати наведені у таблиці 2.

Установлено достовірне зменшення рівня загального холестерину (до  $7,26 \pm 0,54$  ммоль/л з  $8,44 \pm 0,77$  ммоль/л –  $p < 0,05$ ), тригліцеридів (до



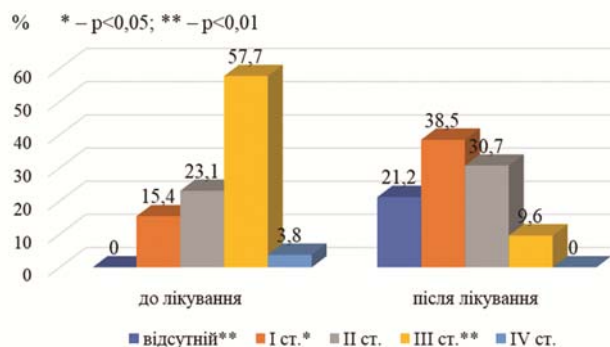


**Рис. 1.** Динаміка розподілу обстежених хворих по ступеням важкості дисбіозу ТК на фоні проведеного лікування

2,03±0,11 ммоль/л з 3,01±0,26 ммоль/л –  $p < 0,05$ ), а також зменшення показників ЛПНЩ (до 3,98±0,22 ммоль/л –  $p < 0,05$ ) та ЛПДНЩ (до 1,83±0,49 ммоль/л –  $p < 0,05$ ; при нормі 0,13±0,09 ммоль/л) і підвищення показника ЛПВЩ (до 1,76±0,41 ммоль/л –  $p < 0,05$ ; при нормі 2,68±0,27 ммоль/л).

**Обговорення отриманих результатів.** У всіх хворих з НАЖХП, а саме НАСГ та ЦД 2 типу діагностовано виражені порушення кількісного і якісного складу мікрофлори ТК. Проведена нами комплексна терапія із використанням препарату мультипробіотика Опефера ефективно вплинула на динаміку порушень кількісного і якісного складу мікрофлори ТК у даних пацієнтів. У жодного хворого на НАЖХП та ЦД 2 типу при повторному мікробіологічному обстеженні не виявлено дисбіоз IV ступені.

Слід відзначити ще одну, на нашу думку, позитивну сторону комплексної терапії із використанням мультипробіотика у цих пацієнтів, а саме –

**Таблиця 2 – Динаміка показників ліпідного обміну у обстежених хворих**

| Показник        | Контрольна група (n=20) | Обстежені хворі на НАСГ та ЦД 2 типу (n=52) |                 |
|-----------------|-------------------------|---------------------------------------------|-----------------|
|                 |                         | до лікування                                | після лікування |
| ТГ (ммоль/л)    | 0,97±0,11               | 3,01±0,26 <sup>^^</sup>                     | 2,03±0,11*      |
| ЗХ (ммоль/л)    | 4,08±0,15               | 8,44±0,77 <sup>^^</sup>                     | 7,26±0,54*      |
| ЛПНЩ (ммоль/л)  | 3,21±0,37               | 4,67±0,31 <sup>^</sup>                      | 3,98±0,22*      |
| ЛПДНЩ (ммоль/л) | 0,13±0,09               | 2,45±0,76 <sup>^^</sup>                     | 1,83±0,49*      |
| ЛПВЩ (ммоль/л)  | 2,68±0,27               | 0,97±0,30 <sup>^^</sup>                     | 1,76±0,41*      |

**Примітки:** різниця між показниками у хворих до лікування та контрольної групи достовірна: <sup>^</sup> –  $p < 0,05$ ; <sup>^^</sup> –  $p < 0,01$ ; різниця між показниками у хворих до та після лікування достовірна: \* –  $p < 0,05$ .

достовірно зниження рівнів ЗХ, ТГ, ЛПНЩ, ЛПДНЩ, а також підвищення ЛПВЩ. Отже, виявлена нами позитивна динаміка у показниках ліпідограми на фоні нормалізації дисбіотичних змін ТК вказує на важливу роль мікробіоти кишечника у формуванні метаболічних порушень у хворих на НАЖХП та ЦД 2 типу.

#### Висновки

1. У хворих на НАЖХП (НАСГ) та ЦД 2 типу встановлено дисбіоз ТК переважно III та II ступенів.
2. Комплексна терапія із використанням мультипробіотика Опефера сприяє нормалізації кількісного і якісного складу мікрофлори ТК у хворих на НАЖХП (НАСГ) та ЦД 2 типу, а також – показників ліпідного обміну у даних пацієнтів.

**Перспективи подальших досліджень.** Подальше вивчення порушень у мікробному складі ТК у хворих на НАЖХП та ЦД 2 типу для розробки ефективних і безпечних методів їх корекції.

#### References

1. Fadienko GD, Gridnyev AE Efficiency and safety of ademetionine in the correction of liver function in patients with steatohepatitis. The results of an open comparative post-marketing study. *Gastroenterology*. 2018; 52(2): 27-34. [Russian]
2. 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(6): 1388–402. PMID: 27062661. Doi: 10.1016/j.jhep.2015.11.004
3. Ivaskin VT *Diagnosis and treatment of nonalcoholic fatty liver disease: clinical recommendations*. M: MED-pess-inform; 2015. 32 p. [Russian]
4. Stepanov YuM, Nedzvetskaya NV, Yagmur VB, Klenina IA, Oshmyanskaya Nyu Noninvasive diagnosis of liver fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology*. 2017; 51(3): 188-95. doi: 10.22141/2308-2097.51.3.2017.112635 [Ukrainian]
5. Buzzetti E, Pinzani M, Tsochatzis EA The multiple-hit pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Metabolism*. 2016; 65(8): 1038–48. PMID: 26823198. doi: 10.1016/j.metabol.2015.12.012
6. Satapati S, Sunny NE, Kucejova B, Fu X, He TT, Méndez-Lucas A, et al. Elevated TCA cycle function in the pathology of diet-induced hepatic insulin resistance and fatty liver. *Journal of Lipid Research*. 2012; 53(6): 1080–92. PMID: 22493093. PMID: PMC3351815. doi: 10.1194/jlr.M023382

7. 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

УДК 616.345-008.87:616.36-003.826:616.379-008.64]-08

# **КОРРЕКЦИЯ ДИСБИОЗА ТОЛСТОЙ КИШКИ У БОЛЬНЫХ С НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПЕЧЕНИ И САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА**

**Сирчак Е. С., Грига В. И., Пичкар Й. И., Гема-Багина Н. Н.**

**Резюме.** В большинстве случаев неалкогольная жировая болезнь печени ассоциируется с метаболическим синдромом. Результаты последних исследований связывают формирование метаболических нарушений в организме, в том числе и неалкогольная жировая болезнь печени с нарушением в микробиоценозе кишечника.

**Цель исследования** – провести коррекцию дисбиоза толстой кишки у больных с неалкогольной жировой болезнью печени и сахарным диабетом 2 типа.

Обследовано 52 больных неалкогольной жировой болезнью печени, а именно - неалкогольным стеатогепатитом и сахарным диабетом 2 типа. Всем пациентам проведено общеклинические, антропометрические, лабораторно-инструментальные методы исследования, а также до и после лечения определено качественный и количественный состав микрофлоры толстой кишки. На фоне комплексной терапии больным для коррекции дисбиоза толстой кишки назначен пробиотик Опефера по 2 капсуле 3 раза в сутки после еды в течение 4 недель.

Анализ микробного состава фекалий у обследованных больных неалкогольным стеатогепатитом и сахарным диабетом 2 типа до лечения указывает на выраженные изменения в количественном и качественном составе микрофлоры толстой кишки. У всех больных выявили снижение уровня представителей анаэробной флоры: бифидобактерий ниже  $10^7$ , а также лактобактерий ниже  $10^6$ , что сопровождалось повышением количества представителей патогенной микрофлоры в толстой кишке. После комплексной терапии с использованием мультипробиотика Опефера у больных неалкогольным стеатогепатитом и сахарным диабетом 2 типа выявлена положительная динамика в количественном и качественном составе микрофлоры толстой кишки. После курса лечения с использованием Опефера у обследованных пациентов не диагностировано дисбиоз IV степени, а дисбиоз III степени уменьшился в 6 раз. Эти изменения сопровождалась нормализацией в микробном составе толстой кишки в 21,2% случаев больных, а также увеличение количества обследованных с неалкогольным стеатогепатитом и сахарным диабетом 2 типа с дисбиозом I степени (до 38,5%). Проведена комплексная терапия положительно повлияла также на показатели липидного обмена.

У больных неалкогольной жировой болезнью печени (неалкогольным стеатогепатитом) и сахарным диабетом 2 типа диагностировано дисбиоз толстой кишки преимущественно III и II степеней. Комплексная терапия с использованием мультипробиотика Опефера способствует нормализации количественного и качественного состава микрофлоры толстой кишки у больных с неалкогольной жировой болезнью печени (неалкогольным стеатогепатитом) и сахарным диабетом 2 типа, а также - показателей липидного обмена у данных пациентов.

**Ключевые слова:** неалкогольная жировая болезнь печени, неалкогольный стеатогепатит, сахарный диабет 2 типа, дисбиоз толстой кишки, лечение.

UDC 616.345-008.87:616.36-003.826:616.379-008.64]-08

# **Correction of Colon Dysbiosis in Patients with Non-Alcoholic Fatty Liver Disease and Type 2 Diabetes Mellitus**

**Sirchak Ye. S., Griga V. I., Pichkar Yo. I., Gema-Bagina N. M.**

**Abstract.** In most cases, non-alcoholic fatty liver disease is associated with metabolic syndrome. Recent studies have linked the formation of metabolic disorders in the body, including non-alcoholic fatty liver disease, with impaired bowel microbiocenosis.

**The purpose of the study** was to correct colon dysbiosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease and type 2 diabetes mellitus.

**Material and methods.** 52 patients with non-alcoholic fatty liver disease (specifically with non-alcoholic steatohepatitis) and type 2 diabetes mellitus were examined. All patients underwent general clinical, anthropometric, laboratory-instrumental methods of examination; qualitative and quantitative composition of the colon microflora

was determined before and after treatment. In addition to complex therapy, patients were prescribed probiotic Opefera (2 capsules 3 times a day after meals for 4 weeks) for the correction of dysbiosis of large intestine.

**Results and discussion.** Analysis of the microbial composition of fecal matter in the examined patients with non-alcoholic steatohepatitis and type 2 diabetes mellitus before treatment indicated marked changes in the quantitative and qualitative composition of the microflora of the tissue. Decrease in the level of anaerobic flora was determined in all patients: bifidobacteria below  $10^7$  and lactobacilli below  $10^6$ , which was accompanied by an increase in the number of pathogenic microflora in large intestine. After complex therapy with the use of the Opefera multiprobiotic in patients with non-alcoholic steatohepatitis and type 2 diabetes mellitus, we revealed positive dynamics in quantitative and qualitative composition of the microflora of large intestine. After the course of treatment with the use of Opefera, none of the examined patients was diagnosed with grade IV dysbiosis; grade III dysbiosis in these patients decreased 6-fold. These changes were accompanied by normalization in the microbial composition of large intestine in 21.2% of patients, as well as by an increase in the number of patients with non-alcoholic steatohepatitis and type 2 diabetes mellitus with stage I dysbiosis (up to 38.5%). Conducted complex therapy also had a positive effect on lipid metabolism.

**Conclusion.** Patients with non-alcoholic fatty liver disease (non-alcoholic steatohepatitis) and type 2 diabetes mellitus had large intestine dysbiosis, mainly grade III and II. Complex therapy using multiprobiotic Opefera promotes the normalization of quantitative and qualitative composition of the microflora of large intestine in patients with non-alcoholic fatty liver disease (non-alcoholic steatohepatitis) and type 2 diabetes mellitus, as well as of the indicators of lipid metabolism in these patients.

**Keywords:** non-alcoholic fatty liver disease, non-alcoholic steatohepatitis, type 2 diabetes mellitus, colon dysbiosis, 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 07.06.2019 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs04.05.192

УДК 616-092.19:616.37-002-13.002.2

Сірчак Є. С., Опаленик С. М.

## ДОСЛІДЖЕННЯ РІВНЯ ГРЕЛІНУ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ПАНКРЕАТИТ ТА АТЕРОСКЛЕРОЗ

ДВНЗ «Ужгородський національний університет», Україна

kyzma16011993@ukr.net

У статті описано та проаналізовано рівень греліну у хворих на хронічний панкреатит та атеросклероз. Метою роботи було дослідити зміни рівня греліну у хворих на хронічний панкреатит та атеросклероз залежно від показників ліпідограми та ступеня зовнішньосекреторної недостатності підшлункової залози. Для встановлення діагнозу хронічного панкреатиту було проведено аналіз скарг, анамнестичних даних, лабораторно-інструментальних методів дослідження відповідно до марсельсько-римських критеріїв (1989 р.) з доповненнями Я. С. Циммермана (1995 р.) та уточненнями МКХ-10 та на основі бальної системи M-ANNHEIM. Також всім хворим було проведено ультразвукове дослідження органів гепато-біліарної системи. Всім хворим було проведено  $^{13}\text{C}$ -змішаний тригліцеридний дихальний тест та  $^{13}\text{C}$ -амілазний дихальний тест для виявлення зовнішньосекреторної недостатності підшлункової залози. Атеросклеротичні зміни діагностували вимірюючи товщину шару «інтиму-медіа» у сонній артерії та за наявності порушень в ліпідограммі (визначенням вмісту загального холестерину плазми крові, тригліцеридів, холестерину ліпопротеїдів високої щільності і ліпопротеїдів низької щільності, коефіцієнта атерогенності). Рівень сироваткового греліну визначали за допомогою імуноферментного аналізу згідно методики виконання. Рівень греліну сироватки крові у групі практично здорових осіб знаходився в межах  $108,167 \pm 4,73$  нг/мл. Дані показники були нами прийняті в якості нормальних значень рівня греліну. Натомість, у I групи концентрація сироваткового греліну склала  $173,154 \pm 7,76$  нг/мл, а у II групи даний показник знаходився на рівні  $285,929 \pm 9,971$  нг/мл. За результатами проведеного дослідження спостерігалася висока концентрація та статистично достовірна різниця рівня сироваткового греліну у хворих на хронічний панкреатит та атеросклероз порівняно з контрольною групою та хворими на хронічний панкреатит без атеросклеротичних змін. За результатами  $^{13}\text{C}$ -АДТ та  $^{13}\text{C}$ -ЗТДТ у хворих з менш вираженими порушеннями зовнішньосекреторної недостатності підшлункової залози та без атеросклерозу рівень греліну був статистично дос-

товірно вищим порівняно з контрольною групою. Натомість, у обстежених нами пацієнтів з вираженою зовнішньосекреторною недостатністю підшлункової залози та атеросклерозом цей показник був достовірно вищим порівняно з контрольною групою та групою хворих на хронічний панкреатит з менш вираженою недостатністю підшлункової залози та без атеросклерозу.

**Ключові слова:** грелін,  $^{13}\text{C}$ -змішаний тригліцеридний дихальний тест,  $^{13}\text{C}$ -амілазний дихальний тест, хронічний панкреатит, атеросклероз.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Наукова стаття є фрагментом НДР «Поліморбідна патологія при захворюваннях органів травлення, особливості патогенезу, можливості корекції», № державної реєстрації 0118U004365.

**Вступ.** З моменту відкриття греліну в 1999 році безліч доклінічних і клінічних досліджень показали, що грелін має дивовижне різноманіття метаболічних впливів на фізіологічні процеси в організмі, такі як: регуляція споживання їжі та ситості, модуляція енерговитрат через регуляцію термогенезу бурого жиру, регулювання рівня ліпідів та ожиріння в цілому, секреторну функцію підшлункової залози, метаболізм глюкози, запалення, вплив на ендотеліальну дисфункцію та багато інших [1].

Грелін переважно секретується P/D1-клітинами слизової оболонки фундального відділа дна шлунка. Однак, 35% до 45% рівня греліну все ще виявляються у пацієнтів після тотальної гастректомії. Використовуючи імуногістохімію та гібридизацію *in situ* на людських зразках підшлункової залози, визначили п'ятий підтип клітин підшлункової залози які експресують грелін, що представляє собою окрему популяцію острівців. Примітно, що в людських фетальних і неонатальних зразках підшлункової залози (ПЗ) до 10% ендокринних клітин експресують грелін. Цей відсоток знижується до ~ 1 % у дорослих [2].

Крім добре встановлених орексигенних і ліпогенних ефектів, грелін має протизапальний та антиоксидантний впливи при різних патологічних



станах, в тому числі – при атеросклерозі та запальних процесах панкреатобілярної зони [3].

Розвиток численних захворювань, зокрема хронічного панкреатиту (ХП), пов'язаний з прогресуючою ішемією ПЗ внаслідок атеросклерозу судин. Результатом цього є дистрофічні вогнища, фіброз та склероз, що призводить до розвитку екзокринної та ендокринної недостатності ПЗ [4]. У зв'язку з цим важливим є покращення та пошук принципів нових методів ранньої діагностики захворювання при поєднаному перебігу ХП та атеросклерозу.

**Мета роботи** – дослідити зміни показника греліну у хворих на хронічний панкреатит та атеросклероз.

**Матеріал та методи дослідження.** Під нашим спостереженням знаходились 87 хворих на ХП та атеросклероз, які знаходилися на стаціонарному лікуванні в гастроентерологічному та ендокринологічному відділеннях ЗОКЛ ім. А. Новака, а також на амбулаторно-диспансерному спостереженні у сімейного лікаря (гастроентеролога) за місцем проживання. Вік хворих склав – 34-68 років. Серед обстежуваних пацієнтів чоловіків було 56 (64,0 %), жінок – 31 (36,0 %). Контрольну групу склали 20 практично здорових осіб (ПЗО) віком від 30 до 65 років. Чоловіків – 11 (55,0 %), жінок – 9 (45,0 %) відповідно.

Діагноз хронічного панкреатиту виставляли з урахуванням скарг, анамнестичних даних, лабораторно-інструментальних методів дослідження відповідно до марсельсько-римських критеріїв (1989 р.) з доповненнями Я. С. Циммермана (1995 р.) та уточненнями МКХ-10 та на основі бальної системи M-ANNHEIM [5, 6]. Також всім хворим було проведено ультразвукове дослідження органів гепатобілярної системи на апараті Philips HDI – 1500 із датчиком для сканування з частотою 3,5 МГц. При цьому, визначали розміри, контур, структуру та ехогенність ПЗ, наявність чи відсутність кальцифікатів паренхіми, ретенційних кіст, мікролітів у протоці ПЗ та її розміри [6].

Для оцінки інтрадуоденальної активності ліпази та амілази ПЗ, а також для встановлення ступеня зовнішньосекреторної недостатності ПЗ, було проведено  $^{13}\text{C}$ -змішаний тригліцеридний дихальний тест ( $^{13}\text{C}$  –ЗТДТ) та  $^{13}\text{C}$ -амілазний дихальний тест ( $^{13}\text{C}$  –АДТ) згідно методики виконання [7].

Діагноз атеросклерозу виставляли на основі аналізу порушень показників ліпідограми: рівня загального холестерину (ЗХ), тригліцеридів (ТГ), ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ), ліпопротеїдів дуже низької щільності (ЛПДНЩ), ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ) та коефіцієнта атерогенності (КА). А також вимірюючи товщину шару

"інтиму-медіа" у сонній артерії під час дуплексного сканування судин шиї. Біохімічні показники визначали на автоматичному біохімічному аналізаторі ChemWell, Awareness Technology INC (США) [8].

Рівень сироваткового греліну визначали за допомогою імуноферментного аналізу згідно методики виконання. Для проведення дослідження використовували імуноферментний набір Human/Mouse/Rat Ghrelin Enzyme Immunoassay Kit фірми RayBiotech. Зчитування абсорбції проводили при довжині хвилі 450 нм.

Всіх обстежених нами пацієнтів, залежно від наявності порушень в ліпідограмі, було поділено на 2 групи. В 1 групу увійшло 40 хворих на ХП без атеросклерозу, в 2 групу – 47 хворих на ХП та атеросклероз.

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

Статистичну обробку результатів обстеження хворих здійснювали за допомогою комп'ютерної програми STATISTICA 10.0 (фірми StatSoft Inc, USA).

**Результати дослідження.** Для комплексної оцінки та порівняння ступеня атеросклеротичних порушень з рівнем сироваткового греліну, всім хворим на ХП було проведено дослідження ліпідограми (**таблиця 1**) та визначено концентрацію сироваткового греліну.

**Таблиця 1** – Показники ліпідограми у хворих на ХП та атеросклероз, а також у групи ПЗО

| Показник        | ПЗО (n=20) | I група (n=40) | II група (n=47)          |
|-----------------|------------|----------------|--------------------------|
| ТГ (ммоль/л)    | 1,0±0,14   | 1,92±0,19*     | 3,87±0,86** <sup>^</sup> |
| ЗХ (ммоль/л)    | 4,33±0,26  | 4,58±0,75*     | 7,36±0,74**              |
| ЛПНЩ (ммоль/л)  | 2,28±0,13  | 3,3±0,18       | 4,69±0,34*               |
| ЛПДНЩ (ммоль/л) | 0,18±0,01  | 0,36±0,08**    | 2,13±0,53**              |
| ЛПВЩ (ммоль/л)  | 2,63±0,22  | 2,14±0,18*     | 0,9±0,02*                |
| КА              | 1,19±0,28  | 3,88±0,17**    | 5,79±0,08**              |

**Примітки:** 1. Різниця між показниками контрольної групи та хворими I та II груп достовірна: \* (p<0,05); \*\* (p<0,01). 2. Різниця між показниками I та II груп достовірна: ^ (p<0,05).

Рівень греліну сироватки крові у групі ПЗО знаходився в межах  $108,167 \pm 4,73$  нг/мл. Дані показники були нами прийняті в якості нормальних значень рівня греліну. Натомість, у I групи концентрація сироваткового греліну склала  $173,154 \pm 7,76$  нг/мл, а у II групи даний показник знаходився на рівні  $285,929 \pm 9,971$  нг/мл.

Для виявлення ступеня зовнішньосекреторної недостатності (ЗСН) ПЗ у хворих на ХП та атеросклероз всім хворим було проведено  $^{13}\text{C}$ -ЗТДТ (таблиця 2) та  $^{13}\text{C}$ -АДТ (таблиця 3).

**Таблиця 2** – Результати  $^{13}\text{C}$ -ЗТДТ у хворих на ХП та атеросклероз та групи ПЗО

| Показник                                                                  | ПЗО (n=20)         | 1 група (n=40)       | 2 група (n=47)       |
|---------------------------------------------------------------------------|--------------------|----------------------|----------------------|
| максимальна концентрація $^{13}\text{CO}_2$ між 150 і 210 хв. дослідження | $17,4 \pm 1,43 \%$ | $7,0 \pm 0,52 \%^*$  | $4,6 \pm 0,96 \%^*$  |
| сумарна концентрація $^{13}\text{CO}_2$ в кінці дослідження (360 хв.)     | $31,6 \pm 1,91 \%$ | $18,8 \pm 0,58 \%^*$ | $14,3 \pm 0,77 \%^*$ |

**Примітки:** \* –  $p < 0,05$  – різниця між показниками у хворих та контрольної групи достовірна; показники у хворих на ХП першої групи та другої групи достовірно відрізняються: \*\* –  $p < 0,05$ .

**Таблиця 3** – Результати  $^{13}\text{C}$ -АДТ у хворих на ХП та атеросклероз та групи ПЗО

| Показник                                                              | ПЗО (n=20)         | 1 група (n=40)          | 2 група (n=47)      |
|-----------------------------------------------------------------------|--------------------|-------------------------|---------------------|
| сумарна концентрація $^{13}\text{CO}_2$ в кінці дослідження (360 хв.) | $23,4 \pm 0,85 \%$ | $11,8 \pm 1,27 \%^{**}$ | $5,7 \pm 1,36 \%^*$ |

**Примітки:** \* –  $p < 0,05$  – різниця між показниками у хворих та контрольної групи достовірна; показники у хворих на ХП першої групи та другої групи достовірно відрізняються: \*\* –  $p < 0,05$ .

**Обговорення отриманих результатів.** Аналізуючи наведені вище результати, нами було виявлено статистично достовірні порушення ліпідограми у хворих II групи, а саме: гіпертригліцеридемія, гіперхолестеринемія, зниження рівня ЛПВЩ, підвищення рівня ЛПНЩ, ЛПДНЩ та КА. Показники ліпідограми у хворих I групи знаходилися на рівні верхньої межі норми, проте були статистично достовірно вищими в порівнянні з контрольною групою.

Аналізуючи рівень греліну у хворих на ХП без атеросклеротичних змін, нами було відмічено ста-

тистично достовірно вищі його показники порівняно з контрольною групою ПЗО. Це вказує на можливу участь даного пептиду у патогенетичних механізмах розвитку ХП через стимуляцію апетиту та, внаслідок цього, порушення харчової поведінки даних пацієнтів.

Висока концентрація та статистично достовірна різниця рівня сироваткового греліну у хворих на ХП та атеросклероз порівняно з контрольною групою та хворими на ХП без атеросклеротичних змін вказує на системний вплив греліну в організмі хворих на атеросклероз. Дані зміни можна пояснити запуском каскаду компенсаторних механізмів на системне ураження судин при атеросклерозі та локальне ураження тканини ПЗ при ХП. Виявлені зміни підтверджують такі функції греліну, як: участь у запаленні (протизапальний вплив), формування харчової поведінки та, як наслідок, переїдання, яке може супроводжуватися атеросклеротичним ураженням судин та ожирінням.

За результатами проведеного  $^{13}\text{C}$ -ЗТДТ у всіх хворих нами було виявлено порушення зовнішньосекреторної функції ПЗ. Натомість, за результатами  $^{13}\text{C}$ -АДТ різко виражена ЗСН ПЗ спостерігалась у хворих на ХП з атеросклеротичними змінами. При цьому у хворих на ХП без атеросклеротичних змін даний показник знаходився на рівні нижньої межі норми.

Аналіз результатів проведеного дослідження показав, що у хворих з менш вираженими порушеннями ЗСН ПЗ за результатами  $^{13}\text{C}$ -АДТ та без атеросклерозу рівень греліну склав  $173,154 \pm 7,76$  нг/мл. Натомість, у обстежених нами пацієнтів з вираженими порушеннями ЗСН ПЗ та атеросклерозом цей показник знаходився на рівні  $285,929 \pm 9,971$  нг/мл. Виявлені зміни підтверджують можливу інгібуючу дію греліну на секреторну активність ПЗ при ХП та його участь у регуляції функцій травлення підшлунковою залозою.

#### Висновки

1. У хворих на ХП та атеросклероз спостерігається підвищення рівня сироваткового греліну.
2. Підвищення греліну сироватки крові по відношенню до норми може слугувати критерієм при встановленні ступеня важкості ХП та атеросклерозу, а також маркером для прогнозування їх подальшого перебігу.

**Перспективи подальших досліджень** – подальше дослідження та вивчення ролі греліну у патогенезі атеросклерозу та хронічного панкреатиту.

#### References

1. Ukkola O. Ghrelin and atherosclerosis. *Current opinion in lipidology*. 2015; 26(4): 288-91. doi: 10.1097/MOL.0000000000000183

2. Coldén G, Tschöp M, Müller T. Therapeutic Potential of Targeting the Ghrelin Pathway. *International journal of molecular sciences*. 2017; 18(4): 798. PMID: 28398233. PMCID: PMC5412382. doi:10.3390/ijms18040798
3. Napolitano T, Silvano S, Vieira A, Balaji S, Garrido-Utrilla A, Friano ME, et al. Role of ghrelin in pancreatic development and function. *Diabetes Obes Metab*. 2018; 20(2): 3–10. PMID: 30230184. <https://doi.org/10.1111/dom.13385>
4. Wang L, Chen Q, Ke D, Li G. Ghrelin inhibits atherosclerotic plaque angiogenesis and promotes plaque stability in a rabbit atherosclerotic model. *Peptides*. 2017; 90: 17–26. PMID: 28189525. DOI: 10.1016/j.peptides.2017.01.013
5. Denysiuk VI, Denysiuk OV. Khronichniy pankreatyt: standarty diahnostryky ta likuvannia za rekomendatsiiamy dokazovoi medytyny. *Hostri ta nevidkladni stany u praktytsi likarya*. 2011; 5-6 (29): 57-67. [Ukrainian]
6. Babinets LS, Zakharchuk UM, Pidruchna SR. Vprovadzhennia mizhnarodnykh standartiv otsiniuvannia kliniky khronichnoho pankreatytu u simeinii medytyni. *Semeinaia medytyna*. 2014; 1: 70-2. [Ukrainian]
7. Manzhaliy EH. Problemni pytannia diahnostryky ta likuvannia khronichnoho pankreatytu. *Suchasna gastroenterologhiia*. 2013; 1: 122-8. [Ukrainian]
8. Khrystych T.M. Lipidnyi spektr krovi pry khronichnomu pankreatyti za komorbidnosti z ishemichnoi khvoroboiu sertsia: mozhlyvosti korektsii. *Hastroenterologhiia*. 2014; 53 (3): 56-63. [Ukrainian]

УДК 616-092.19:616.37-002-13.002.2

### ИССЛЕДОВАНИЕ УРОВНЯ ГРЕЛИНА У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ПАНКРЕАТИТОМ И АТЕРОСКЛЕРОЗОМ

Сирчак Е. С., Опаленик С. М.

**Резюме.** В статье описано и проанализировано уровень грелина у больных хроническим панкреатитом и атеросклерозом. Целью работы было исследовать изменения уровня грелина у больных хроническим панкреатитом и атеросклерозом в зависимости от показателей липидограммы и степени внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы. Для установления диагноза хронического панкреатита был проведен анализ жалоб, анамнестических данных, лабораторно-инструментальных методов исследования в соответствии с марсельско-римскими критериями (1989) с дополнениями Я. С. Циммермана (1995.) И уточнениями МКБ-10 и на основе балльной системы M-ANNHEIM. Также всем больным было проведено ультразвуковое исследование органов гепатобилиарной системы. Всем больным было проведено  $^{13}\text{C}$ -смешанный триглицеридный дыхательный тест и  $^{13}\text{C}$ -амилазный дыхательный тест для выявления внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы. Атеросклеротические изменения диагностировали, измеряя толщину слоя «интима-медиа» в сонной артерии и при наличии нарушений в липидограмме (определением содержания общего холестерина плазмы крови, триглицеридов, холестерина липопротеидов высокой плотности и липопротеидов низкой плотности, коэффициента атерогенности). Уровень сывороточного грелина определяли с помощью иммуноферментного анализа по методике выполнения. Уровень грелина сыворотки крови в контрольной группе находился в пределах  $108,167 \pm 4,73$  нг/мл. Данные показатели были нами приняты в качестве нормальных значений уровня грелина. В I группе концентрация сывороточного грелина составила  $173,154 \pm 7,76$  нг/мл, а во второй группы данный показатель находился на уровне  $285,929 \pm 9,971$  нг/мл. По результатам проведенного исследования наблюдалась высокая концентрация и статистически достоверная разница уровня сывороточного грелина у больных хроническим панкреатитом и атеросклерозом по сравнению с контрольной группой и больными хроническим панкреатитом без атеросклеротических изменений. По результатам  $^{13}\text{C}$ -АДТ и  $^{13}\text{C}$ -ЗДТ у больных с менее выраженной недостаточностью поджелудочной железы и без атеросклероза уровень грелина был статистически достоверно выше по сравнению с контрольной группой. Зато в обследованных нами пациентов с выраженной недостаточностью поджелудочной железы и атеросклерозом этот показатель был достоверно выше по сравнению с контрольной группой и группой больных хроническим панкреатитом с менее выраженной недостаточностью поджелудочной железы и без атеросклероза.

**Ключевые слова:** грелин,  $^{13}\text{C}$ -смешанный триглицеридный дыхательный тест,  $^{13}\text{C}$ -амилазный дыхательный тест, хронический панкреатит, атеросклероз.

UDC 616-092.19:616.37-002-13.002.2

### Study of the Ghrelin Level in Patients with Chronic Pancreatitis and Atherosclerosis

Sirchak Ye. S., Opalenyk S. M.

**Abstract.** The article describes and analyzes the level of ghrelin in patients with chronic pancreatitis and atherosclerosis.

*The purpose of the work* was to investigate the changes in the level of ghrelin in patients with chronic pancreatitis and atherosclerosis, depending on the lipidogram and the degree of external secretion of pancreatic insufficiency.

**Material and methods.** For the diagnosis of chronic pancreatitis, we analyzed complaints, anamnesis, laboratory-instrumental methods of research in accordance with the Marseilles-Roman criteria (1989), supplemented by Ya. S. Cimmermann (1995), and refinements of ICD-10 on the basis of the ballroom system M-ANNHEIM. All patients also had an ultrasound examination of the hepatotoxic biliary system. We conducted mixed triglyceride  $^{13}\text{C}$  breath test ( $^{13}\text{C}$ -MTBT) and amylase  $^{13}\text{C}$ -breath test ( $^{13}\text{C}$ -ABT) for detection of exocrine pancreatic insufficiency. Atherosclerotic changes were diagnosed by measuring the thickness of the intima-media layer in the carotid artery and changes in the lipid profile of the blood (by determining the total blood plasma cholesterol, triglycerides, high density lipoprotein cholesterol, low density lipoprotein and atherogenicity). Serum ghrelin levels were determined using an enzyme-linked immunosorbent assay according to the implementation method. The human immunodeficiency kit RayBiotech Human/Mouse/Rat Ghrelin Enzyme Immunoassay Kit was used for the study. The exocrine pancreatic insufficiency was observed in all patients by using the triglyceride respiratory test.

**Results and discussion.** The level of ghrelin in serum in the control group was within  $108.167 \pm 4.73$  ng/ml. These figures were taken as normal values of the ghrelin level. In contrast, in Group I, the concentration of ghrelin in the blood serum was  $173.154 \pm 7.76$  ng/ml, while in Group II its level was  $285.929 \pm 9.971$  ng/ml. According to the results of the study, a high concentration and a statistically significant difference in serum ghrelin levels in patients with chronic pancreatitis and atherosclerosis were observed compared to the control group and those with chronic pancreatitis without atherosclerotic changes.

**Conclusions.** Based on the results of mixed triglyceride  $^{13}\text{C}$  breath test and amylase  $^{13}\text{C}$ -breath test in patients with less severe exocrine pancreatic insufficiency disorders and without atherosclerosis, the level of ghrelin was statistically significant and higher compared to the control group. This indicator was significantly higher in patients with severe exocrine pancreatic insufficiency with atherosclerosis in comparison with the control group and the group of patients with chronic pancreatitis with less pronounced exocrine pancreatic insufficiency and without atherosclerosis.

**Keywords:** Ghrelin,  $^{13}\text{C}$ -mixed triglyceride breath test,  $^{13}\text{C}$ -amylase breath test, chronic pancreatitis, atherosclerosis.

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

Стаття надійшла 09.06.2019 р.  
Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування



DOI: 10.26693/jmbs04.05.197

УДК 618.5-089.888.61

Тарасенко К. В., Громова А. М.,  
Шафарчук В. М., Нестеренко Л. А.

## ЗРОСТАННЯ ЧАСТОТИ КЕСАРЕВОГО РОЗТИНУ ЯК ПРОБЛЕМА СУЧАСНОГО АКУШЕРСТВА

Українська медична стоматологічна академія, Полтава, Україна

tarasenko.konstantin50@gmail.com

Кесарів розтин є найпоширенішою розроджуючою операцією в сучасному акушерстві, яка дозволяє запобігти розвитку тяжких ускладнень для матері та плоду. Зростання частоти кесаревого розтину, яке спостерігається за останні роки, є однією із проблем сучасного акушерства. Серед акушер-гінекологів, неонатологів та інших спеціалістів не вирішеним залишається питання про роль кесаревого розтину в зниженні перинатальної захворюваності та смертності. В роботі проведений аналіз випадків абдомінального розродження в Полтавському міському клінічному пологовому будинку за 2008–2018 роки, його структури за показаннями, оцінка впливу частоти кесаревих розтинів на перинатальні втрати. Провівши аналіз абдомінального оперативного втручання за останні 10 років встановлено, що частота кесаревих розтинів збільшувалась з 14,6% до 19,9%, що відображає світові тенденції в акушерстві і відповідає середньостатистичним показникам по Україні. Аналізуючи структуру кесаревих розтинів, звертає на себе увагу збільшення кількості планових та зменшення кількості ургентних операцій. Спостерігається зниження перинатальної смертності за період з 2008 до 2018 року більш ніж в 3 рази (з 10,7% в 2008 році до 3,5% в 2018 році). Найбільш вагомими показаннями для проведення планового кесаревого розтину є рубець на матці та тазове передлежання плоду, а для ургентного кесаревого розтину – дистрес плода за відсутності умов для швидкого родорозрішення через природні статеві шляхи, аномалії пологової діяльності та невдала спроба індукції пологів. Тому вищеперераховані показання залишаються тим потенціалом, на який потрібно впливати для зниження частоти кесаревого розтину. Питома вага в цьому належить профілактиці першої операції. Проведення аналізу випадків абдомінального розродження дозволило виявити шляхи для зниження частоти кесаревого розтину.

**Ключові слова:** вагітність, кесарів розтин, перинатальна смертність, акушерські ускладнення.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Дана робота є фрагментом ініціативної НДР «Патогенетична роль ендотеліальної дисфункції та генетичні особливості при патології під час вагітності та гінекологічних захворюваннях», № державної реєстрації 0117U005253.

**Вступ.** Кесарів розтин (КР) є найпоширенішою розроджуючою операцією в сучасному акушерстві, яка дозволяє запобігти розвитку тяжких ускладнень для матері та плоду. Частота цієї операції з кінця XIX століття до 50–60 років XX століття не перевищувала 1-4% від загальної кількості пологів. В 1960–1980 роках на території пострадянського простору показник КР сягав 2–3%, а в деяких іноземних країнах – від 10 до 20% [1, 4, 11, 18–20].

Частота КР в Україні постійно зростає – з 9,58% у 1999 році до 16,10% у 2009 році і на теперішній час становить 18–25% від загальної кількості пологів, що відображає світову тенденцію до підвищення даного показника [5, 7, 12]. Зростання частоти КР, яке спостерігається за останні роки, є однією із проблем сучасного акушерства. Серед акушер-гінекологів, неонатологів та інших спеціалістів не вирішеним залишається питання про роль КР в зниженні перинатальної захворюваності та смертності [16, 19]. Відповідно до рекомендацій ВООЗ, обґрунтованим для зниження перинатальної захворюваності та смертності є частота абдомінального розродження в межах 10–15%. Підвищення частоти КР вище ніж 15% не рекомендовано ВООЗ, тому що не впливає на зниження показників перинатальної захворюваності та смертності серед дітей, які народились шляхом КР у порівнянні з таким серед немовлят, що народились природним шляхом [17, 18]. Абдомінальне розродження призводить до збільшення кількості післяпологових ускладнень та порушень адаптаційних можливостей новонародженої дитини [2, 6, 8, 20].

Показник материнської смертності, асоційованої із КР (близько 40 на 100000 живонароджених) в 4 рази вище, ніж для всіх типів вагінальних пологів (10 на 100000 живонароджених), та в 8 разів вище,

ніж для нормальних вагінальних пологів (5 на 100000). Кесаревий розтин збільшує ризик серйозних ускладнень при наступній вагітності. Збільшення частоти абдомінального розродження створює проблему ведення вагітності та пологів у жінок з рубцем на матці, що стає показанням до повторного оперативного розродження в 15–23%, а частота інтраопераційних ускладнень під час повторного КР в 5 разів перевищує аналогічну при першому кесаревому розтині. Все це потребує збільшення матеріальних витрат на їх подолання та емоційного напруження зі сторони медичного персоналу. Тому діяльність акушерської служби має бути спрямована на збільшення безпеки абдомінального розродження та зменшення частоти необґрунтованого оперативного втручання, що збільшує ризик материнської та перинатальної захворюваності та смертності [9, 11].

Частота КР зростає прямо пропорційно розвитку досягнень в медичній науці, удосконаленням технологій, методів знеболювання та передопераційної підтримки. До підвищення частоти абдомінального розродження призводить: збільшення віку жінок, що народжують; зростання кількості вагітних з екстрагенітальною патологією; жінок які мають в анамнезі операції на матці (як лапаротомічні, так і лапароскопічні) [3, 10, 13].

**Мета роботи** – провести аналіз випадків абдомінального розродження, його структури за показаннями, оцінити вплив частоти кесаревих розтинів на перинатальні втрати.

**Матеріал та методи дослідження.** Дослідження було проведене на базі пологового відділення Полтавського міського клінічного пологового будинку. За період з 2008 по 2018 р. було проаналізовано структуру та частоту кесаревих розтинів та показники перинатальної смертності. Під час ретроспективного аналізу використовували історії пологів породіль, які завершилися шляхом кесаревого розтину.

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). Вжиті всі заходи для забезпечення анонімності пацієнтів.

Статистичний аналіз матеріалів досліджень проводили з використанням комп'ютерної програми Statistica 6,0 (StatSoft, США) та методом варіаційної статистики за критерієм Ст'юдента.

**Результати дослідження та їх обговорення.** Провівши аналіз випадків абдомінального розро-

дження в пологовому відділенні Полтавського міського клінічного пологового будинку за останні 10 років встановлено, що частота КР збільшувалась з 14,6% в 2008 році до 19,9% в 2017 році, що відображає світові тенденції в акушерстві і відповідає середньостатистичним показникам по Україні (табл. 1).

**Таблиця 1** – Показники кількості пологів, частоти кесаревих розтинів та перинатальної смертності в Полтавському міському клінічному пологовому будинку за 2008–2018 роки

| Рік  | Кількість пологів (абс. число) | Частота кесаревих розтинів (%) | Показник перинатальної смертності (%) |
|------|--------------------------------|--------------------------------|---------------------------------------|
| 2008 | 3026                           | 14,6                           | 10,7                                  |
| 2009 | 2898                           | 15,4                           | 10,9                                  |
| 2010 | 2823                           | 16,0                           | 6,3                                   |
| 2011 | 2828                           | 14,9                           | 7,4                                   |
| 2012 | 3279                           | 15,6                           | 5,1                                   |
| 2013 | 2974                           | 14,3                           | 4,7                                   |
| 2014 | 3234                           | 14,3                           | 4,0                                   |
| 2015 | 3057                           | 17,2                           | 4,2                                   |
| 2016 | 2951                           | 18,4                           | 6,0                                   |
| 2017 | 2796                           | 19,9                           | 5,7                                   |
| 2018 | 2535                           | 18,7                           | 3,5                                   |

Аналізуючи структуру КР в Полтавському міському клінічному пологовому будинку, звертає на себе увагу збільшення кількості планових та зменшення кількості ургентних операцій. У 2015–2017 роках показник ургентних операцій перевищував 50%, а в 2018 році даний показник становив лише 38,9% (табл. 2).

**Таблиця 2** – Аналіз структури кесаревих розтинів в Полтавському міському клінічному пологовому будинку за 2014–2018 роки

| Рік  | Плановий кесарів розтин (%) | Ургентний кесарів розтин (%) |
|------|-----------------------------|------------------------------|
| 2014 | 51,8                        | 48,2                         |
| 2015 | 48,0                        | 52,0                         |
| 2016 | 48,5                        | 51,5                         |
| 2017 | 48,5                        | 51,5                         |
| 2018 | 61,1                        | 38,9                         |

Оцінюючи структуру показань до планового КР можна стверджувати, що основний вклад вносять жінки з рубцем на матці. Частота КР у вагітних з рубцем на матці становила 22% від загальної кількості операцій в 2015 році, 23,1% – в 2016 році, 23,9% – в 2017 році та 32,5% – в 2018 році. Зростання даного показника можна пояснити недостатньою кількістю вагінальних пологів у вагітних з рубцем на матці, які вимагають від лікувального

закладу достатніх діагностичних можливостей і високої кваліфікації лікарів.

Друге місце серед показань до планового кесаревого розтину належить тазовому передлежанню плоду. Відмічається збільшення частоти КР у вагітних за даним показанням – з 12,4% від загальної кількості операцій у 2016 році та 13,7% у 2017 році до 15,0% у 2018 році. Динаміка даного показника пояснюється як медичними так і юридичними причинами – обмеження дій лікаря протоколами ведення вагітності та пологів, а також право жінки самій вибирати метод родорозрішення при тазовому передлежанні.

Серед показань до ургентного КР найбільшу частоту має дистрес плода за відсутності умов для швидкого родорозрішення через природні пологові шляхи. Даний показник має тенденцію до зниження – з 18,1% від загальної кількості операцій у 2016 році та 16,0% у 2017 році до 12,2% у 2018 році, що пояснюється покращенням діагностики гіпоксичних станів плода і більш ретельним вибором показань до оперативного родорозрішення.

Вагоме місце серед причин КР належить аномаліям пологової діяльності, які не піддаються медикаментозній корекції. Спостерігається зниження частоти оперативного родорозрішення при даному показанні за останні 5 років (з 16,7% від загальної кількості операцій у 2014 році, 16,3% у 2015 році до 13,3% у 2016 році, 11,9% у 2017 році до 9,9% у 2018 році). Аналогічна динаміка зниження частоти КР має місце при невдалій спробі індукції пологів – даний показник знизився більш ніж в 2 рази (з 8,3% у 2016 році до 3,4% у 2018 році,  $p < 0,05$ ).

Аналізуючи перинатальну смертність за період з 2008 до 2018 року спостерігається зниження даного показника більш ніж в 3 рази (з 10,7% в 2008 році до 3,5% в 2018 році,  $p < 0,05$ ) (табл. 1). Провів-

ши аналіз перинатальних втрат і врахувавши рівень кесаревих розтинів можна зробити висновок, що є залежність між підвищенням частоти абдомінального розродження та зменшенням перинатальних втрат. І хоча спостерігається зменшення перинатальної смертності при збільшенні частоти кесаревого розтину, не треба забувати про високий ризик акушерських та анестезіологічних ускладнень як під час операції, так і в післяопераційному періоді [4].

Таким чином, можна стверджувати, що найбільш вагомими показаннями для проведення планового КР є рубець на матці та тазове передлежання плоду, а для ургентного КР – дистрес плода за відсутності умов для швидкого родорозрішення через природні статеві шляхи, аномалії пологової діяльності та невдала спроба індукції пологів. Тому вищеперераховані показання залишаються тим потенціалом, на який потрібно впливати для зниження частоти КР. Питома вага в цьому належить профілактиці першої операції [15].

Важливим в вирішенні питання оптимізації частоти КР є стандартизація медичної допомоги в акушерстві, а також соціальна і правова захищеність лікаря акушера-гінеколога [1, 14].

**Заключення.** Проведення аналізу випадків абдомінального розродження, його структури за показанням, оцінка впливу частоти кесаревих розтинів на перинатальні втрати в Полтавському міському клінічному пологовому будинку дозволило виявити шляхи для зниження частоти кесаревого розтину.

**Перспективи подальших досліджень.** Отримані дані обґрунтовують можливість подальшого пошуку шляхів для зниження частоти кесаревого розтину та перинатальних втрат.

## References

1. Alieva EN, Kulbaeva SN. Kesarevo sechenie – rezervy snizheniya chastity. *Vestnik KazNMU*. 2015; 4: 5-6. [Russian]
2. Borshcheva AA, Pertseva GM. Kesarevo sechenie kak odin iz metodov rodorazresheniya. *Valeologiya*. 2015; 3: 36-41. [Russian]
3. Ventskovskii BM. Nekotorye dissakusionnye voprosy kesareva secheniya. *Zb nauk pracz Asociaciyi akusheriv-ginekologiv Ukrayiny*. Kyiv; 2010: 40-3. [Russian]
4. Ventskovskii BM, Vitrenko DV. Osoblivosti perebigu pislyaoperatsiinogo periodu u zhinok zalezno vid metodu abdominal'nogo rozrodzhennya. *Zdorove zhenschiny*. 2014; 2: 92-6. [Ukrainian]
5. Vdovichenko YuP, Shlapak IM. Povtornii kesariv roztin: diagnostika i profilaktika perinatalnoї patologії, vidnovlennya reproduktyvnoho zdorovya. *Zdorov'e zhenschiny*. 2015. 3(99): 153-5. [Ukrainian]
6. Gazazyan MG, Adzhieva DN, Sarukhanov VM. Novye podkhody k vedeniyu perioperatsionnogo perioda pri kesarevom sechenii. *Kurskii nauchno-prakticheskii vestnik «Chelovek i ego zdorov'e»*. 2015; 3: 5-10. [Russian]
7. Gajda NG. Stan reproduktyvnoho zdorovya naselennya Ukrayiny na mezhi tysyacholitj. *Zhurn prakt likarya*. 2012; 5: 2-6. [Ukrainian]
8. Gor'kovaya IA, Miklyaeva AV, Korgozha MA. Dinamika kachestva zhizni zhenshchin posle rozhdeniya rebenka v zavisimosti ot tipa rodorazresheniya. *ANL: pedagogika i psikhologiya*. 2016; 4(17): 324-7. [Russian]
9. El'tsov-Strelkov VI, Goldina AY. Kesarevo sechenie v sovremennom akusherstve: Metodicheskie rekomendatsii. M; 2009. 27 s. [Russian]

10. Sarbasova AE, Sinchikhin SP, Mamiev OB, Dzhumanova ZD, Karnaukh MM. Kesarevo sechenie v sovremennom akusherstve: epidemiologiya, znachenie dlya preduprezhdeniya akusherskoi i perinatal'noi patologii, oslozhneniya. *Astrakhanskii meditsinskii zhurnal*. 2016; 2: 57-63. [Russian]
11. Krasnopol'skii VI, Radzinskii VE. Kesarevo sechenie. K: Zdorov'ya; 2011. 268 s. [Russian]
12. Markaryan NM, Golikova TP, Esipova LN. Kesarevo sechenie. Nereshennye voprosy. *Vestnik RUDN. Seriya Meditsina*. 2016; 2: 143-9. [Russian]
13. *Osnovy reproduktivnoi meditsiny*: Prakt Rukovodstvo. Ed by VK Chaika. Donetsk: Al'mateo; 2011. S. 275–321. [Russian]
14. Shilova SD, Zamara II, Lobachevskaya OS, Goncharevich MM. Perinatal'nye aspekty i chastota operatsii kesareva secheniya. *Okhrana materinstva i detstva*. 2017; 2(30): 59-61. [Russian]
15. Rudzevich AYU, Kukarskaya II, Fil'gus TA. Otsenka chastoty kesareva secheniya po klassifikatsii Robsona. Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya. 2017; 6. Available from: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=27171> [Russian]
16. Hehir MP, Ananth CV, Siddiq Z, Flood K, Friedman AM, D'Alton ME. Cesarean delivery in the United States 2005 through 2014: a population-based analysis using the Robson 10-Group Classification System. *Am J Obstet Gynecol*. 2018; 219(1): 105.e1–11. PMID: 29655965. DOI: 10.1016/j.ajog.2018.04.012
17. Litwicka K, Greco E. Cesarean scar pregnancy: a review of management options. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2013; 25(6): 456–61. PMID: 22011956. DOI: 10.1097/GCO.0b013e32834cef0c
18. Paul RH, Miller D.A. Cesarean birth: how to reduce the rate. *Am J Obstet Gynecol*. 2015; 172(6): 1903–11. doi: 10.1016/0002-9378(95)91430-7
19. Tanaka K, Mahomed K. The Ten-Group Robson Classification: a single centre approach identifying strategies to optimise caesarean section rates. *Obstet Gynecol Int*. 2017; 2017: 5648938. DOI: 10.1155/2017/5648938
20. WHO statement on caesarean section rates. 2015.

УДК 618.5-089.888.61

# РОСТ ЧАСТОТЫ КЕСАРЕВА СЕЧЕНИЯ КАК ПРОБЛЕМА СОВРЕМЕННОГО АКУШЕРСТВА

**Тарасенко К. В., Громова А. Н., Шафарчук В. М., Нестеренко Л. А.**

**Резюме.** Кесарево сечение является самой распространенной родоразрешающей операцией в современном акушерстве, которая позволяет предотвратить развитие тяжелых осложнений для матери и плода. Рост частоты кесарева сечения, которое наблюдается в последние годы, является одной из проблем современного акушерства. Среди акушеров-гинекологов, неонатологов и других специалистов нерешенным остается вопрос о роли кесарева сечения в снижении перинатальной заболеваемости и смертности. В работе проведен анализ случаев абдоминального родоразрешения в Полтавском городском клиническом родильном доме за 2008–2018 годы, его структуры по показаниям, оценка влияния частоты кесаревых сечений на перинатальные потери. Проведя анализ абдоминального родоразрешения за последние 10 лет установлено, что частота кесаревых сечений увеличивалась с 14,6% до 19,9%, что отражает мировые тенденции в акушерстве и соответствует среднестатистическим показателям по Украине. Анализируя структуру кесаревых сечений, обращает на себя внимание увеличение количества плановых и уменьшение количества urgentных операций. Наблюдается снижение перинатальной смертности за период с 2008 до 2018 года более чем в 3 раза (с 10,7% в 2008 году до 3,5% в 2018 году). Наиболее значимыми показаниями для проведения планового кесарева сечения является рубец на матке и тазовое предлежание плода, а для urgentного кесарева сечения – дистресс плода при отсутствии условий для быстрого родоразрешения через естественные родовые пути, аномалия родовой деятельности и неудачная попытка индукции родов. Поэтому вышеперечисленные показания остаются тем потенциалом, на который нужно воздействовать для снижения частоты кесарева сечения. Огромное значение в этом принадлежит профилактике первой операции. Проведение анализа случаев абдоминального родоразрешения позволило выявить пути для снижения частоты кесарева сечения.

**Ключевые слова:** беременность, кесарево сечение, перинатальная смертность, акушерские осложнения.

UDC 618.5-089.888.61

# The Increasing Frequency of Caesarean Section as a Problem of Modern Obstetrics

**Tarasenko K. V., Gromova A. M., Shafarchuk V. M., Nesterenko L. A.**

**Abstract.** Cesarean section is the most common delivery operation in modern obstetrics, which prevents the development of severe complications for the mother and fetus. The increasing frequency of cesarean section observed in recent years is one of the problems of modern obstetrics. Raising the incidence of caesarean



section higher than 15% is not recommended by the Ministry of Health Care of Ukraine and the World Health Organisation because it does not affect the reduction of perinatal morbidity and mortality among children born by caesarean section compared to those born naturally.

Abdominal delivery leads to an increase in the number of postpartum complications and impaired adaptive capacity of the newborn baby.

*Material and methods.* After analyzing the abdominal delivery in the maternity ward of the Poltava City Clinical Maternity Hospital over the last 10 years, we found out that the incidence of caesarean sections increased from 14.6% in 2008 to 19.9% in 2017, reflecting global trends in obstetrics and meeting average statistics across Ukraine. It is noteworthy that the number of planned operations is growing and the number of urgent operations is reducing over recent five years.

*Results and discussion.* Analyzing perinatal mortality for the period from 2008 to 2018, this indicator is more than tripled (from 10.7% in 2008 to 3.5% in 2018). Reviewing the experience of perinatal losses and considering the level of caesarean sections, we can conclude that there is a relationship between an increase in the frequency of abdominal delivery and a decrease in perinatal losses. Although there is a decrease in perinatal mortality with an increase in the incidence of Cesarean section, one should not forget the high risk of obstetric and anesthesiologic complications both during surgery and in the postoperative period.

Thus, it can be argued that the most significant indications for carrying out a planned caesarean section are a scar on the uterus and breech position of the fetus, and for urgent caesarean section – fetal distress in the absence of conditions for rapid delivery through natural genital tract, anomalies of birth defects and anomalies of childbirth. Therefore, the above indications remain the potential to be influenced to reduce the frequency of caesarean section.

Prevention of the first operation is essential. It is important to standardize the obstetric care in addressing the issue of caesarean section optimization, as well as the social and legal protection of the obstetrician-gynecologist.

*Conclusion.* Analysis of cases of abdominal delivery, its structure according to indications, and assessment of the effect of caesarean section frequency on perinatal losses in the Poltava City Clinical Maternity Hospital revealed ways to reduce the frequency of caesarean section.

**Keywords:** pregnancy, caesarean section, perinatal mortality, obstetric 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 04.06.2019 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs04.05.202

УДК 616.62-006.6-077.17

Федевич В. С.<sup>1</sup>, Мицик Ю. О.<sup>2</sup>, Борис Ю. Б.<sup>3</sup>

## МОЛЕКУЛЯРНІ МАРКЕРИ VEGF, TNF- $\alpha$ ТА TNF- $\beta$ У ХВОРИХ НА РАК СЕЧОВОГО МІХУРА СТАДІЇ T<sub>3</sub>N<sub>0</sub>M<sub>0</sub> ТА ЇХ ЗВ'ЯЗОК ЗІ СТУПЕНЕМ НЕОПЛАЗІЇ ПУХЛИНИ

<sup>1</sup>Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького, Україна

<sup>2</sup>Львівська обласна клінічна лікарня, Україна

<sup>3</sup>Інститут спадкової патології НАМНУ, Львів, Україна

fedevychvit@gmail.com

Незважаючи на сучасні досягнення у діагностичній та лікувальній тактиці хворих на рак сечового міхура, актуальність цієї онкоурологічної проблеми залишається по дійсний час. Накопичено безліч даних, що підтверджують участь VEGF (фактор росту ендотелію судин) і TNF (фактор некрозу пухлини) у розвитку та прогресуванні злоякісних новоутворень і, отже, є перспективними мішенями при використанні таргетної терапії.

*Метою дослідження стало визначення молекулярних маркерів VEGF, TNF- $\alpha$  та TNF- $\beta$  у сечі хворих на рак сечового міхура стадії T<sub>3</sub>N<sub>0</sub>M<sub>0</sub> і встановлення їх зв'язку зі ступенем неоплазії G.*

У дослідження було включено 47 хворих на рак сечового міхура стадії T<sub>3</sub>N<sub>0</sub>M<sub>0</sub> (основна група). У якості контролю були використані клінічні дані 30 здорових осіб.

За результатами проведеного статистичного аналізу, у досліджуваних хворих середній рівень VEGF у сечі складав 245,65 $\pm$ 7,90 пг/мл і суттєво перевищував даний показник у контрольній групі, який становив 131,23 $\pm$ 7,80 пг/мл. При цьому, така різниця була статистично достовірною ( $p=0,04$ ). При вивченні рівня VEGF у сечі хворих із ступенями неоплазії G1, G2, G3, було виявлено, що у згаданих підгрупах пацієнтів його середнє значення дорівнювало 239,59 $\pm$ 9,84 пг/мл, 246,84 $\pm$ 8,79 пг/мл та 251,57 $\pm$ 7,22 пг/мл відповідно.

Середній рівень TNF- $\alpha$  в сечі досліджуваних хворих складав 361,51 $\pm$ 6,76 пг/мл, а у контрольній групі – 352,68 $\pm$ 6,75 пг/мл, така різниця не була статистично достовірною ( $p>0,05$ ). При визначенні рівнів TNF- $\alpha$  у хворих із різним ступенем неоплазії було виявлено, що у підгрупах пацієнтів із G1, G2, G3, середні значення цього маркера в сечі складали 360,04 $\pm$ 5,97 пг/мл, 361,92 $\pm$ 6,89 пг/мл та 363,07 $\pm$ 7,50 пг/мл відповідно.

Середній рівень TNF- $\beta$  в сечі досліджуваних хворих складав 38,27 $\pm$ 4,68 пг/мл, при цьому даний показник у контрольній групі становив 33,82 $\pm$

$\pm$ 4,62 пг/мл, а така різниця не була статистично достовірною ( $p>0,05$ ). При ступеню неоплазії G1 середній рівень TNF- $\beta$  в сечі хворих становив 37,01 $\pm$ 4,46 пг/мл, при G2 – 38,30 $\pm$ 4,49 пг/мл та при G3 – 40,01 $\pm$ 4,83 пг/мл.

Таким чином, визначення вмісту молекулярних маркерів VEGF, TNF- $\alpha$  та TNF- $\beta$  у сечі хворих на рак сечового міхура стадії T<sub>3</sub>N<sub>0</sub>M<sub>0</sub> може слугувати підставою для розробки нових методів ранньої діагностики захворювання, а також прогнозування перебігу та оцінки ефективності лікування.

**Ключові слова:** рак сечового міхура, генотип, фактор росту ендотелію судин, фактор некрозу пухлини, поліморфізм, диференціація.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Робота виконана відповідно до плану наукових робіт Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького і є фрагментом НДР «Розробка та удосконалення ефективності діагностичних і лікувальних методів онкоурологічних захворювань», № державної реєстрації 0113U004542.

**Вступ.** Незважаючи на сучасні досягнення у діагностичній та лікувальній тактиці хворих на рак сечового міхура (PCM), актуальність цієї онкоурологічної проблеми залишається по дійсний час.

Згідно даних національного канцерреєстру, у 2018 році показник захворюваності на рак сечового міхура складав 11,4 осіб на 100 тис. населення України. З числа вперше виявлених стадію T3 мали 14,7% хворих, а показник смертності становив 8 на 100 тис. чоловіків та 1,3 – жінок [1].

Одним з основних факторів виживання і поширення пухлинних клітин є ангиогенез. На даний момент, накопичено безліч даних, що підтверджують участь VEGF (фактор росту ендотелію судин) і TNF (фактор некрозу пухлини), відповідальних за мітогенну активність клітин, у розвитку та прогресуванні злоякісних новоутворень і, отже, є перспективними

мішенями при використанні таргетної терапії [2, 3, 4].

Ключову роль у формуванні нової судинної мережі при розвитку пухлини відіграє VEGF – глікопротеїн, який є одним з найважливіших стимуляторів ангиогенезу в різноманітних за характеристиками здорових і уражених раком тканинах [5]. Своєї функції VEGF виконує через тирозин-кіназний рецептор, розташований у мембрані ендотеліальних клітин. Поява нових судин сприяє прогресуванню захворювання, збільшуючи темпи росту пухлини та її здатність до метастазування. Оцінка ангиогенезу пухлини є важливою для прогнозування перебігу хвороби і призначення хіміотерапії при багатьох злоякісних пухлинах [6, 7].

TNF- $\alpha$  був ідентифікований у сироватці крові мишей. Як ендогенний тумороцидний агент, він продукується активованими під дією ендотоксина мононуклеарними макрофагами. Його характерна особливість – висока селективна токсичність по відношенню до пухлинних клітин. Тумороцидний фактор не має видової специфічності та не пошкоджує здорові клітини.

TNF- $\alpha$  та TNF- $\beta$  – два близьких (подібних) білки (гомологічними є приблизно 30% амінокислотних залишків) – проявляють подібну активність до запальної реакції, імунних та пухлинних процесів. TNF- $\beta$  або лімфотоксин був виявлений у лімфатичних вузлах імунізованих щурів. Джерелом TNF- $\alpha$  є активований макрофаг, TNF- $\beta$  – активована Т-клітина. Через однакові специфічні рецептори TNF-клітинної поверхні обидва фактори викликають лізис клітин лімфоми, некроз саркоми індукованої метилхолантrenoном, активують поліморфно-ядерні лімфоцити, проявляють протівірусну активність [8].

У літературі ми не знайшли інформацію про значення маркерів VEGF, TNF- $\alpha$  та TNF- $\beta$  у діагностиці та прогнозі перебігу неопластичного процесу у хворих на рак сечового міхура стадії T<sub>3</sub>, що і стало предметом даного дослідження.

**Мета дослідження:** визначити молекулярні маркери VEGF, TNF- $\alpha$  та TNF- $\beta$  у сечі хворих на рак сечового міхура стадії T<sub>3</sub>N<sub>0</sub>M<sub>0</sub> і встановити їх зв'язок зі ступенем неоплазії G.

**Матеріал та методи дослідження.** У дослідження було залучено 47 хворих на РСМ стадії T<sub>3</sub>N<sub>0</sub>M<sub>0</sub> (основна група), серед яких було 27 чоловіків та 20 жінок. Середній вік чоловіків складав 58,1 $\pm$ 7,8 років, жінок – 59,4 $\pm$ 1,3 років. У якості контролю були використані клінічні дані 30 здорових осіб.

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

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

Приклади для ампліфікації VEGF взяті з роботи Lee et al., умови полімеразної ланцюгової реакції підбиралися експериментально. Для визначення G+405C поліморфізму ампліфіковані фрагменти довжиною 273 п.н. піддавали рестрикційному розщепленню ендонуклеазою BsmFI. Продукти рестрикції фракціонували в 2,2% агарозному гелі з бромистим етидієм і візуалізували в УФ-світлі. Патоморфологічне дослідження проводилось на світлооптичному мікроскопі «Prima Star», препарати фарбувались гематоксилін-еозин, переглядалися при збільшеннях 100 та 400 разів.

Аналіз отриманих даних проводили за допомогою стандартних методів статистичної обробки з використанням програмного забезпечення Microsoft Office Excel та пакета програм Statistica v6.0. Статистичну обробку отриманих даних проводили методами непараметричної статистики. В якості критерія достовірності різниці між групами використовували непараметричний U-критерій Манна-Уїтні і тест Вілкоксона. Також отримані дані представлені у вигляді медіани з мінімальним та максимальним розбігом для непараметричних складових. 95% довірчий інтервал оцінювався з використанням моделей випадкових та фіксованих ефектів [9].

#### Результати дослідження та їх обговорення.

За результатами проведеного статистичного аналізу, у хворих на РСМ стадії T<sub>3</sub>N<sub>0</sub>M<sub>0</sub> середній рівень VEGF у сечі складав 245,65 $\pm$ 7,90 пг/мл і суттєво перевищував даний показник у контрольній групі, який становив 131,23 $\pm$ 7,80 пг/мл. При цьому, така різниця була статистично достовірною (p=0,04). Детальну статистичну характеристику показників VEGF у сечі досліджуваних груп наведено в таблиці 1.

При вивченні рівня VEGF у сечі хворих із ступенями неоплазії G1, G2, G3, було виявлено, що у згаданих підгрупах пацієнтів його середнє значення дорівнювало 239,59 $\pm$ 9,84 пг/мл, 246,84 $\pm$ 8,79 пг/мл та 251,57 $\pm$ 7,22 пг/мл відповідно.

Як впливає з отриманих даних, дещо частіше ми спостерігали низький ступінь неоплазії G1, він був виявлений у 19 з 47 хворих, що становило 40,43%, G1 було діагностовано у 34,04% пацієнтів, а ступінь G3 – у 25,53% хворих на РСМ стадії. Слід наголосити, що у зв'язку із ретроспективним характером дослідження, наведені вище дані не цілком відображують дійсну епідеміологічну ситуацію

**Таблиця 1** – Рівень VEGF у хворих на PCM стадії T<sub>3</sub>N<sub>0</sub>M<sub>0</sub>

| Групи/підгрупи                                  | Кількість хворих |       | Середній рівень VEGF (VEGF <sub>сер</sub> )±D, пг/мл | 95% ДІ для VEGF <sub>сер</sub> , пг/мл | Медіана, пг/мл | min, пг/мл | max, пг/мл |
|-------------------------------------------------|------------------|-------|------------------------------------------------------|----------------------------------------|----------------|------------|------------|
|                                                 | абс.             | %     |                                                      |                                        |                |            |            |
| T <sub>3</sub> N <sub>0</sub> M <sub>0</sub>    | 47               | 100   | 245,65±7,90                                          | 241,18-250,12                          | 248,65         | 149,73     | 283,98     |
| T <sub>3</sub> N <sub>0</sub> M <sub>0</sub> G1 | 19               | 40,43 | 239,59±9,84                                          | 230,97-248,21                          | 243,86         | 149,73     | 280,73     |
| T <sub>3</sub> N <sub>0</sub> M <sub>0</sub> G2 | 16               | 34,04 | 246,84±8,79                                          | 240,87-252,81                          | 249,80         | 185,36     | 283,73     |
| T <sub>3</sub> N <sub>0</sub> M <sub>0</sub> G3 | 12               | 25,53 | 251,57±7,22                                          | 243,53-259,61                          | 259,35         | 153,73     | 283,98     |
| Контроль                                        | 30               | -     | 131,23±7,80                                          | 121,71-140,75                          | 135,14         | 0          | 150,00     |
| P <sub>1,контроль</sub>                         | -                | -     | 0,04                                                 | -                                      | -              | -          | -          |
| P <sub>2,контроль</sub>                         | -                | -     | 0,05                                                 | -                                      | -              | -          | -          |
| P <sub>3,контроль</sub>                         | -                | -     | 0,04                                                 | -                                      | -              | -          | -          |
| P <sub>3,контроль</sub>                         | -                | -     | 0,02                                                 | -                                      | -              | -          | -          |
| P <sub>2,3</sub>                                | -                | -     | 0,54                                                 | -                                      | -              | -          | -          |
| P <sub>2,4</sub>                                | -                | -     | 0,32                                                 | -                                      | -              | -          | -          |
| P <sub>3,4</sub>                                | -                | -     | 0,16                                                 | -                                      | -              | -          | -          |

щодо частоти ступенів неоплазії PCM стадії T<sub>3</sub>N<sub>0</sub>M<sub>0</sub>.

Отримані в ході дослідження дані щодо рівнів TNF-а в сечі хворих на PCM стадії T<sub>3</sub>N<sub>0</sub>M<sub>0</sub> не мали принципових відмінностей від результатів отриманих при вивченні стадій T1 та T2: у хворих на PCM середній рівень TNF-а в сечі складав 361,51±±6,76 пг/мл, а у контрольній групі – 352,68±±6,75 пг/мл, така різниця не була статистично достовірною (p>0,05).

При визначенні рівнів TNF-а у хворих із різним ступенем неоплазії було виявлено, що у підгрупах пацієнтів із G1, G2, G3, середні значення цього маркера в сечі складали 360,04±5,97 пг/мл, 361,92±6,89 пг/мл та 363,07±7,50 пг/мл відповідно, що поруч із детальними статистичними даними наведено у **таблиці 2**.

За даними проведеного дослідження, у хворих на PCM стадії T<sub>3</sub>N<sub>0</sub>M<sub>0</sub> середній рівень TNF-β в сечі складав 38,27±4,68 пг/мл, при цьому даний показник у контрольній групі становив 33,82±4,62 пг/мл, а така різниця не була статистично достовірною (p>0,05).

У хворих на PCM та ступенем неоплазії G1 середній рівень TNF-β в сечі становив 37,01±4,46 пг/мл, при ступеню G2 – 38,30±4,49 пг/мл та при ступеню неоплазії пухлини G3 – 40,01±4,83 пг/мл (**табл. 3**).

Song Y. Та співавт. [7] провели метааналіз 15 різноманітних публікацій з баз даних PubMed, Embase и Medline для оцінки зв'язку між поліморфізмом VEGF rs699947 та ризиком урологічних новоутворень. Авторами були доведені більш тісний зв'язок вказаного VEGF щодо ризику раку сечового

**Таблиця 2** – Рівень TNF-α у хворих на PCM стадії T<sub>3</sub>N<sub>0</sub>M<sub>0</sub>

| Групи/підгрупи                                  | Кількість хворих |       | Середній рівень TNF-α (TNF-α <sub>сер</sub> )±D, пг/мл | 95% ДІ для TNF-α <sub>сер</sub> , пг/мл | Медіана, пг/мл | min, пг/мл | max, пг/мл |
|-------------------------------------------------|------------------|-------|--------------------------------------------------------|-----------------------------------------|----------------|------------|------------|
|                                                 | абс.             | %     |                                                        |                                         |                |            |            |
| T <sub>3</sub> N <sub>0</sub> M <sub>0</sub>    | 47               | 100   | 361,51±6,76                                            | 359,58-363,44                           | 361,58         | 350,21     | 375,39     |
| T <sub>3</sub> N <sub>0</sub> M <sub>0</sub> G1 | 19               | 40,43 | 360,04±5,97                                            | 357,35-362,73                           | 360,18         | 350,21     | 368,75     |
| T <sub>3</sub> N <sub>0</sub> M <sub>0</sub> G2 | 16               | 34,04 | 361,92±6,89                                            | 358,24-365,3                            | 360,81         | 350,35     | 374,25     |
| T <sub>3</sub> N <sub>0</sub> M <sub>0</sub> G3 | 12               | 25,53 | 363,07±7,50                                            | 358,83-367,31                           | 365,0          | 350,32     | 375,39     |
| Контроль                                        | 30               | -     | 352,68±6,75                                            | 350,26-350,26                           | 350,99         | 342,82     | 365,23     |
| P <sub>1,контроль</sub>                         | -                | -     | 0,51                                                   | -                                       | -              | -          | -          |
| P <sub>2,контроль</sub>                         | -                | -     | 0,61                                                   | -                                       | -              | -          | -          |
| P <sub>3,контроль</sub>                         | -                | -     | 0,68                                                   | -                                       | -              | -          | -          |
| P <sub>4,контроль</sub>                         | -                | -     | 0,56                                                   | -                                       | -              | -          | -          |
| P <sub>2,3</sub>                                | -                | -     | 0,51                                                   | -                                       | -              | -          | -          |
| P <sub>2,4</sub>                                | -                | -     | 0,64                                                   | -                                       | -              | -          | -          |
| P <sub>3,4</sub>                                | -                | -     | 0,55                                                   | -                                       | -              | -          | -          |



Таблиця 3 – Рівень TNF- $\beta$  у хворих на PCM стадії T<sub>3</sub>N<sub>0</sub>M<sub>0</sub>

| Групи/<br>підгрупи      | Кількість хворих |       | Середній рівень<br>TNF- $\beta$<br>(TNF- $\beta_{\text{сер}} \pm D$ , пг/мл) | 95%ДІ для<br>TNF- $\beta_{\text{сер}}$ , пг/мл | Медіана,<br>пг/мл | min,<br>пг/мл | max,<br>пг/мл |
|-------------------------|------------------|-------|------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------|-------------------|---------------|---------------|
|                         | абс.             | %     |                                                                              |                                                |                   |               |               |
| T3N0M0                  | 47               | 100   | 38,27 $\pm$ 4,68                                                             | 36,95-39,59                                    | 37,66             | 30,15         | 46,55         |
| T3N0M0,G1               | 19               | 40,43 | 37,01 $\pm$ 4,46                                                             | 35,44-38,58                                    | 36,50             | 30,15         | 45,17         |
| T3N0M0,G2               | 16               | 34,04 | 38,30 $\pm$ 4,49                                                             | 36,6-40,00                                     | 37,74             | 30,68         | 45,70         |
| T3N0M0,G3               | 12               | 25,53 | 40,01 $\pm$ 4,83                                                             | 37,99-42,03                                    | 39,77             | 31,59         | 46,55         |
| Контроль                | 30               | -     | 33,82 $\pm$ 4,62                                                             | 32,17-35,47                                    | 34,08             | 27,04         | 42,02         |
| P <sub>1,контроль</sub> |                  |       | 0,45                                                                         |                                                |                   |               |               |
| P <sub>2,контроль</sub> | -                | -     | 0,38                                                                         | -                                              | -                 | -             | -             |
| P <sub>3,контроль</sub> | -                | -     | 0,25                                                                         | -                                              | -                 | -             | -             |
| P <sub>4,контроль</sub> | -                | -     | 0,18                                                                         | -                                              | -                 | -             | -             |
| P <sub>2,3</sub>        | -                | -     | 0,63                                                                         | -                                              | -                 | -             | -             |
| P <sub>2,4</sub>        | -                | -     | 0,71                                                                         | -                                              | -                 | -             | -             |
| P <sub>3,4</sub>        | -                | -     | 0,32                                                                         | -                                              | -                 | -             | -             |

міхура у гетерозиготній генетичній моделі (OR = 1,48, 95%CI = 1,17-1,89), а також підвищений ризик нирково-клітинного раку у домінантних, рецесивних гомо- та гетерозиготних генетичних моделях, але при раку передміхурової залози ніякої асоціації виявлено не було. В свою чергу Stingl Jankovic K. та співавт. [6] довели позитивний зв'язок алеля TNF- $\beta$ 5 у пацієнтів з раком передміхурової залози, що демонструє можливу роль в етіології захворювання.

Fu D. Та співавт. [3] при дослідженні однонуклеотидних поліморфізмів з поліморфізмами генів VEGF, довели зв'язок з ризиком розвитку рака сечового міхура.

Проведене нами дослідження щодо визначення молекулярних маркерів VEGF, TNF- $\alpha$  та TNF- $\beta$  у сечі хворих на рак сечового міхура стадії T<sub>3</sub>N<sub>0</sub>M<sub>0</sub> і встановлення їх зв'язку зі ступенем неоплазії G довели, що хворих на PCM стадії T<sub>3</sub>N<sub>0</sub>M<sub>0</sub> середній рівень VEGF в сечі складав 245,65 $\pm$ 7,90 пг/мл і

суттєво перевищував даний показник у контрольній групі, який становив 131,23 $\pm$ 7,80 пг/мл. При цьому, така різниця була статистично достовірною. У діагностиці PCM чутливість та специфічність рівню в сечі TNF- $\alpha$ , були невисокими та складали 30% та 20% відповідно, а рівню TNF- $\beta$  ще нижчими – 25% та 20% відповідно, що не є репрезентативним для даного захворювання.

**Висновки.** Таким чином, визначення вмісту молекулярних маркерів VEGF, TNF- $\alpha$  та TNF- $\beta$  у сечі хворих на рак сечового міхура стадії T<sub>3</sub>N<sub>0</sub>M<sub>0</sub> може слугувати підставою для розробки нових методів ранньої діагностики захворювання, а також прогнозування перебігу та оцінки ефективності лікування.

**Перспективи подальших досліджень** будуть спрямовані на визначення молекулярних маркерів VEGF, TNF- $\alpha$  та TNF- $\beta$  у хворих на рак сечового міхура у стадії T<sub>4</sub>N<sub>0</sub>M<sub>0</sub> та їх зв'язок із ступенем неоплазії пухлини.

## References

1. Rak v Ukraini, 2017-2018. Zakhvoryuvannist, smertnist, pokaznyky diyalnosti onkologichnoi sluzhby [Cancer in Ukraine, 2017-2018. Morbidity, mortality, indicators of oncology service activity]. *Byuleten Natsionalnoho kantser-reyestru Ukrainy*. 2019; 20: 58-9. [Ukrainian]
2. Popkov VM, Ponukalyn AN, Zakharova NB. Faktor rosta endotelyyya sosudov v dyahnostyke metastazov myshechno-nyvazyvnoho raka mochevoho puzyrya [Vascular endothelial growth factor in the diagnosis of metastases of muscle-invasive bladder cancer]. *Onkourolohiya*. 2016; 2(12): 53-7. [Russian] doi: 10.17650/1726-9776-2016-12-2-53-57
3. Fu D, Li P, Cheng W, Tian F, Xu X, Yi X, et al. Impact of vascular endothelial growth factor gene-gene and gene-smoking interaction and haplotype combination on bladder cancer risk in Chinese population. *Oncotarget*. 2017 Apr 4; 8(14): 22927-35. PMID: 28206971. PMCID: PMC5410274. DOI: 10.18632/oncotarget.15287
4. Song Y, Yang Y, Liu L, Liu X. Association between five polymorphisms in vascular endothelial growth factor gene and urinary bladder cancer risk: A systematic review and meta-analysis involving 6671 subjects. *Gene*. 2019 May 25; 698: 186-97. PMID: 30849545. DOI: 10.1016/j.gene.2019.02.070
5. Wang J, Shen C, Fu Y, Yu T, Song J. The associations between five polymorphisms of vascular endothelial growth factor and renal cell carcinoma risk: an updated meta-analysis. *Onco Targets Ther*. 2017 Mar 21; 10: 1725-34. PMID: 28356760. PMCID: PMC5367456. DOI: 10.2147/OTT.S125965

6. Stingl Jankovic K, Hudolin T, Kastelan Z, Zunec R, Grubic Z. The possible role of the tumour necrosis factor polymorphisms and human leucocyte antigens in the development of prostate cancer *Int J Immunogenet.* 2016 Jun; 43(3): 143-50. PMID: 27102235. DOI: 10.1111/iji.12262
7. Song Y, Hu J, Chen Q, Guo J, Zou Y, Zhang W, et al. Association between vascular endothelial growth factor rs699947 polymorphism and the risk of three major urologic neoplasms (bladder cancer, prostate cancer, and renal cell carcinoma): A meta-analysis involving 11,204 subjects. *Gene.* 2018 Dec 30; 679: 241-52. PMID: 30195633. DOI: 10.1016/j.gene.2018.09.005
8. Shen M, Zhou L, Zhou P, Zhou W, Lin X. Lymphotoxin  $\beta$  receptor activation promotes mRNA expression of RelA and pro-inflammatory cytokines TNF $\alpha$  and IL-1 $\beta$  in bladder cancer cells. *Mol Med Rep.* 2017 Jul; 16(1): 937-42. PMID: 28586003. DOI: 10.3892/mmr.2017.6676
9. Hlants S. *Mediko-biologicheskaya statistika.* Per s anhl. M: Praktika; 1998. 459 s. [Russian]

УДК 616.62-006.6-077.17

**МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МАРКЕРЫ VEGF, TNF- $\alpha$  И TNF- $\beta$   
У БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ СТАДИИ T<sub>3</sub>N<sub>0</sub>M<sub>0</sub>  
И ИХ СВЯЗЬ СО СТЕПЕНЬЮ НЕОПЛАЗИИ ОПУХОЛИ  
Федевич В. С., Мыцки Ю. О., Борис Ю. Б.**

**Резюме.** Несмотря на современные достижения в диагностической и лечебной тактике больных с раком мочевого пузыря, актуальность этой онкоурологической проблемы сохраняется по настоящее время. Накоплено множество данных, подтверждающих участие VEGF (фактора роста эндотелия сосудов) и TNF (фактора некроза опухоли) в развитии и прогрессировании злокачественных новообразований и, соответственно, являющихся перспективными мишенями при использовании таргетной терапии.

**Целью исследования** стало определение молекулярных маркеров VEGF, TNF- $\alpha$  и TNF- $\beta$  в моче больных раком мочевого пузыря стадии T<sub>3</sub>N<sub>0</sub>M<sub>0</sub> и установления их связи со степенью неоплазии G.

В исследование было включено 47 больных с раком мочевого пузыря стадии T<sub>3</sub>N<sub>0</sub>M<sub>0</sub> (основная группа). В качестве контроля были использованы клинические данные 30 здоровых людей.

По результатам проведенного статистического анализа, у исследуемых больных средний уровень VEGF в моче составлял 245,65 $\pm$ 7,90 пг/мл существенно превышал данный показатель в контрольной группе, который составлял 131,23 $\pm$ 7,80 пг/мл. При этом такая разница была статистически достоверной (p=0,04). При изучении уровня VEGF в моче больных со степенью неоплазии G1, G2, G3, было выявлено, что в упомянутых подгруппах пациентов его среднее значение составляло 239,59 $\pm$ 9,84 пг/мл, 246,84 $\pm$ 8,79 пг/мл та 251,57 $\pm$ 7,22 пг/мл соответственно.

Средний уровень TNF- $\alpha$  в моче исследуемых больных составлял 361,51 $\pm$ 6,76 пг/мл, а в контрольной группе – 352,68 $\pm$ 6,75 пг/мл, такая разница не была статистически достоверной (p>0,05). При определении уровней TNF- $\alpha$  у больных с разной степенью неоплазии было выявлено, что в подгруппах пациентов G1, G2, G3 средние значения этого маркера в моче составляли 360,04 $\pm$ 5,97 пг/мл, 361,92 $\pm$ 6,89 пг/мл та 363,07 $\pm$ 7,50 пг/мл соответственно.

Средний уровень TNF- $\beta$  в моче исследуемых больных составлял 38,27 $\pm$ 4,68 пг/мл, при этом данный показатель в контрольной группе составлял 33,82 $\pm$ 4,62 пг/мл, и такая разница не была статистически достоверной (p>0,05). При степени неоплазии G1 средний уровень TNF- $\beta$  в моче больных составлял 37,01 $\pm$ 4,46 пг/мл, при G2 – 38,30 $\pm$ 4,49 пг/мл и при G3 – 40,01 $\pm$ 4,83 пг/мл.

Таким образом, определение содержания молекулярных маркеров VEGF, TNF- $\alpha$  и TNF- $\beta$  в моче больных с раком мочевого пузыря в стадии T<sub>3</sub>N<sub>0</sub>M<sub>0</sub> может быть основанием для разработки новых методов ранней диагностики заболеваний, а также прогнозирования течения и оценки эффективности лечения.

**Ключевые слова:** рак мочевого пузыря, генотип, фактор роста эндотелия сосудов, фактор некроза опухоли, полиморфизм, дифференциация.

UDC 616.62-006.6-077.17

**Molecular Markers of VEGF, TNF- $\alpha$  and TNF- $\beta$  in Patients with Bladder Cancer in Stage T<sub>3</sub>N<sub>0</sub>M<sub>0</sub> and their Relationship with the Degree of Tumor Neoplasia  
Fedevych V. S., Mytsyk Yu. O., Borys Yu. B.**

**Abstract.** Despite the recent advances in the diagnostic and therapeutic tactics of patients with bladder cancer, the relevance of this oncological problem remains problematic up to now.

Angiogenesis is one of the main factors in the survival and spread of tumor cells. At the moment, there is a wealth of evidence confirming the involvement of growth factors, in particular, VEGF (vascular endothelial

growth factor) and TNF (tumor necrosis factor) responsible for the mitogenic activity of cells in the development and progression of malignancies and, therefore, are promising targets when using targeted therapy.

*The purpose of the study was to determine the molecular markers of VEGF, TNF- $\alpha$  and TNF- $\beta$  in the urine of patients with bladder cancer stage T<sub>3</sub>N<sub>0</sub>M<sub>0</sub> and to establish their relation to the degree of G neoplasia.*

*Material and methods.* The study included 47 patients with bladder cancer stage T<sub>3</sub>N<sub>0</sub>M<sub>0</sub> (main group). There were 27 men and 20 women among them. The age of men was 58.1 $\pm$ 7.8 and women – 59.4  $\pm$ 1.3 years. Clinical data from 30 healthy individuals were used as control group data.

*Results and discussion.* According to the results of the statistical analysis, patients with bladder cancer stage T<sub>3</sub>N<sub>0</sub>M<sub>0</sub> had the average level of VEGF in urine 245.65 $\pm$ 7.90 pg / ml which significantly exceeded this indicator in the control group, which was 131.23 $\pm$ 7.80 pg / ml. However, this difference was statistically significant ( $p = 0.04$ ). When studying the level of VEGF in the urine of patients with degrees of neoplasia G1, G2, G3, we found out that in the mentioned subgroups of patients, its average value was 239.59 $\pm$  9.84 pg / ml, 246.84 $\pm$   $\pm$ 8.79 pg / ml and 251.57 $\pm$ 7.22 pg / ml, respectively.

We observed a low degree of G1 neoplasia more frequently. It was detected in 19 of 47 patients, accounting for 40.43%. G1 was diagnosed in 34.04% of patients, and G3 in 25.53% of bladder cancer patients in stage T<sub>3</sub>N<sub>0</sub>M<sub>0</sub>. It should be emphasized that due to the retrospective nature of the study, the above data did not fully reflect the actual epidemiological situation regarding the incidence of T<sub>3</sub>N<sub>0</sub>M<sub>0</sub> stage bladder neoplasia.

The data obtained during the study on the levels of TNF- $\alpha$  in the urine of patients with bladder cancer in stage T<sub>3</sub>N<sub>0</sub>M<sub>0</sub> had no fundamental differences from the results obtained in the study of stages T1 and T2: the average level of TNF- $\alpha$  in the urine was 361.51 $\pm$ 6.76 pg / ml and 352.68 $\pm$ 6.75 pg / ml in the control group. This difference was not statistically significant ( $p > 0.05$ ).

When determining TNF- $\alpha$  level in patients with different degrees of neoplasia, we found out that in subgroups of patients with G1, G2, G3, the mean values of this marker in the urine were 360.04 $\pm$ 5.97 pg / ml, 361.92 $\pm$ 6.89 pg / ml and 363.07 $\pm$ 7.50 pg / ml, respectively.

In patients with stage 3 T<sub>3</sub>N<sub>0</sub>M<sub>0</sub> bladder cancer, the average level of TNF- $\beta$  in the urine was 38.27 $\pm$ 4.68 pg / ml, with this indicator in the control group being 33.82 $\pm$ 4.62 pg / ml, but this difference did not was statistically significant ( $p > 0.05$ ).

In patients with bladder cancer and the degree of G1 neoplasia, the average level of TNF- $\beta$  in the urine was 37.01 $\pm$ 4.46 pg / ml, at the degree of G2 it was 38.30 $\pm$ 4.49 pg / ml, and at the degree of neoplasia of the tumor G3 it equaled 40.01 $\pm$ 4.83 pg / ml.

Our study had the purpose to determine the molecular markers of VEGF, TNF- $\alpha$  and TNF- $\beta$  in the urine of patients with bladder cancer stage T<sub>3</sub>N<sub>0</sub>M<sub>0</sub> and establish their relationship with the degree of neoplasia G, and showed that the average level of VEGF in the urine was 245.65 $\pm$ 7.90 pg / ml and significantly exceeded this indicator in the control group, which amounted to 131.23 $\pm$ 7.80 pg / ml. However, this difference was statistically significant. In the diagnosis of bladder cancer, the sensitivity and specificity of urinary TNF- $\alpha$  levels were low and were 30% and 20%, respectively, and TNF- $\beta$  levels they were even lower – 25% and 20%, respectively, which is not representative for the disease.

*Conclusion.* Thus, the determination of the molecular markers of VEGF, TNF- $\alpha$  and TNF- $\beta$  in the urine of patients with bladder cancer in stage T<sub>3</sub>N<sub>0</sub>M<sub>0</sub> may serve the basis for the development of new methods for early diagnosis of the disease, as well as predicting the course and evaluating the effectiveness of treatment.

**Keywords:** bladder cancer, genotype, vascular endothelial growth factor, tumor necrosis factor, polymorphism, differentiation.

*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 06.06.2019 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs04.05.208

УДК 616. 72- 002.77: 616.12-008.331.1-092:616.124.3]-07

Фуштей І. М., Риндіна Н. Г, Сідь Є. В.

## ЗВ'ЯЗОК МАРКЕРІВ ОКСИДАТИВНОГО СТРЕСУ З ДІАСТОЛІЧНОЮ ФУНКЦІЄЮ ЛІВОГО ШЛУНОЧКА У ХВОРИХ НА АРТЕРІАЛЬНУ ГІПЕРТЕНЗІЮ ПОЄДНАНУ З РЕВМАТОЇДНИМ АРТРИТОМ

ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України»

nryndina81@gmail.com

У хворих на ревматоїдний артрит артеріальна гіпертензія асоціюється з несприятливим прогнозом, раннім розвитком серцево-судинних ускладнень. Одним з провідних аспектів патогенезу як ревматоїдного артриту, так і артеріальної гіпертензії є оксидативний стрес, порушення балансу між продукцією похідних вільнорадикального окиснення і перекисного окиснення ліпідів, та здатністю до нейтралізації цих високореактивних речовин. Високий рівень перекисного окиснення ліпідів сприяє апоптозу кардіоміоцитів і відіграє важливу роль в ремоделюванні міокарда, та розвитку діастолічної дисфункції.

**Мета дослідження** – визначити особливості процесів перекисного окиснення ліпідів та зв'язок показників оксидативного стресу з діастолічною функцією лівого шлуночка у хворих на артеріальну гіпертензію поєднану з ревматоїдним артритом.

Результати дослідження ґрунтуються на даних комплексного обстеження 96 пацієнтів з артеріальною гіпертензією II стадії в поєднанні з ревматоїдним артритом, 45 пацієнтів з артеріальною гіпертензією II стадії та 31 практично здорових осіб. Усім пацієнтам проводили ехокардіоскопію та доплер ехокардіоскопію за стандартним протоколом у М-та В-режимах. Стан процесів перекисного окиснення ліпідів оцінювали на підставі первинних та вторинних продуктів перекисного окиснення ліпідів: ізолюваних подвійних зв'язків, шиффових основ, дієнових кон'югатів, дієнових кетонів та малонового альдегіду. З метою дослідження антиоксидантної системи визначали рівні вітамінів А, Е, каталази.

Медіани показників ізолюваних подвійних зв'язків, дієнових кон'югатів, дієнових кетонів, шиффових основ, малонового альдегіду у хворих на артеріальну гіпертензію в поєднанні з ревматоїдним артритом були достовірно вищі на 26,72%, 31,58%, 31,25%, 17,65% та 28,33% відповідно, проти показників хворих на артеріальну гіпертензію ( $p < 0,05$ ). У пацієнтів з артеріальною гіпертензією в поєднанні з ревматоїдним артритом з діастолічною дисфункцією лівого шлуночка відзначались достовірно

більш виражені процеси перекисного окиснення ліпідів. Показники ізолюваних подвійних зв'язків, дієнових кон'югатів, дієнових кетонів, шиффових основ, малонового альдегіду підгрупи хворих з нормальною діастолічною функцією були достовірно нижчі на 20,2%, 19,9%, 17%, 12,5% та 17,6% відповідно проти показників хворих з діастолічною дисфункцією з порушенням релаксації лівого шлуночка, та на 34,2%, 37,6%, 33,9%, 33,3% та 38,8% проти показників пацієнтів з псевдонормальним типом діастолічної дисфункції ( $p < 0,001$ ).

**Ключові слова:** артеріальна гіпертензія, ревматоїдний артрит, діастолічна дисфункція лівого шлуночка, оксидативний стрес.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Робота виконана в рамках науково-дослідної роботи «Метаболічна терапія дисфункції міокарда та корекція судинної ендотеліальної функції у хворих на ревматоїдний артрит в поєднанні з артеріальною гіпертензією», № державної реєстрації 0115U001772. У рамках зазначеної теми авторами проведено вивчення особливостей показників оксидативного стресу у хворих на артеріальну гіпертензію в поєднанні з ревматоїдним артритом та зв'язок цих показників з діастолічною функцією лівого шлуночка.

**Вступ.** У хворих на ревматоїдний артрит (РА) артеріальна гіпертензія (АГ) асоціюється з несприятливим прогнозом, раннім розвитком серцево-судинних ускладнень [1]. Одним з провідних аспектів патогенезу як РА так і АГ є оксидативний стрес порушення балансу між продукцією похідних вільнорадикального окиснення і перекисного окиснення ліпідів, та здатністю до нейтралізації цих високореактивних речовин [2]. Основний ушкоджуючий механізм вільних радикалів полягає в руйнуванні мембран клітин, модифікації білків та ДНК шляхом перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ). Високий рівень ПОЛ сприяє апоптозу кардіоміоцитів і відіграє

важливу роль в ремоделюванні міокарда, та розвитку діастолічної дисфункції [3, 4, 5].

Порушення діастолічної функції відбувається раніше ніж зниження скорочувальної здатності міокарда і може призводити до появи клінічних ознак серцевої недостатності, коли показники системної гемодинаміки ще в нормі.

Надзвичайно важливо виявляти та попереджати ці процеси на ранніх етапах, щоб максимально знизити ризик виникнення подальших необоротних ускладнень

**Мета дослідження:** визначити особливості процесів перекисного окиснення ліпідів та зв'язок показників оксидативного стресу з діастолічною функцією лівого шлуночка у хворих на артеріальну гіпертензію поєднану з ревматоїдним артритом.

**Матеріал та методи дослідження.** Результати дослідження ґрунтуються на даних комплексного обстеження 96 пацієнтів з артеріальною гіпертензією II стадії в поєднанні з ревматоїдним артритом, 45 пацієнтів з артеріальною гіпертензією II стадії, та 31 практично здорових осіб.

**Критерії включення в дослідження:** особи обох статей у віці від 45 до 65 років включно; наявність встановленого діагнозу АГ II стадії; наявність встановленого діагнозу РА, який розвився після дебюту АГ (для пацієнтів основної групи); інформована згода пацієнтів для подальшого спостереження; стабільно підібрана базисна терапія РА (незмінна не менш 6 місяців до моменту включення) для хворих основної групи;

**Критеріями виключення хворих з дослідження були:** встановлений діагноз ішемічної хвороби серця; АГ III стадії; вторинні форми АГ; клінічні ознаки серцевої недостатності II Б – III ст., гемодинамічно значущі порушення ритму та вади серця; цукровий діабет та гіпотиреоз; порушення функції нирок ШКФ <60 мл/хв./1,73 м; ожиріння 3–4 ступенів; онкологічні захворювання;

При проведенні діагностичних заходів спиралися на протоколи МОЗ України наказом від 11.04.2014 «Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної, третинної допомоги та медичної реабілітації хворих на ревматоїдний артрит» [6]; рекомендаціями Асоціації ревматологів України та ACR/ EULAR 2010 року; протоколом діагностики та лікування згідно з Наказом № 384 від 24.05.2012 р. «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при артеріальній гіпертензії», рекомендаціями Української асоціації кардіологів та ESC 2018 року.

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

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

До основної першої групи (I групи) увійшли 93 пацієнта з АГ II стадії в поєднанні з РА, з них 15 (16,13%) чоловіків та 78 (83,87%) жінок. З АГ 1 ступеня 63 пацієнта, та з АГ 2 ступеня 30 пацієнтів. Середній вік 56 (51; 61) років. Активність за шкалою DAS28 4,64 (4,24; 4,88) балів відповідала середній активності процесу, середня тривалість АГ у пацієнтів I групи 9 (8; 10) років, середня тривалість РА 6 (4; 7) років. До контрольної другої групи (II групи) увійшли 45 пацієнтів з АГ II стадії з них 10 (20%) чоловіків та 36 (80%) жінок, середня тривалість АГ також 9 (8; 10) років. Середній вік 56 (54; 59) років. З АГ 1 ступеня 30 пацієнтів, та з АГ 2 ступеня 15 пацієнтів. До контрольної третьої групи (III групи) увійшли 31 практично здорова особа, 7 (22,58%) чоловіків та 24 (77,42%) жінки. Середній вік 54 (51; 58) роки. Групи були відповідні за віком та гендерною ознакою ( $p = 0,16$ ).

Усім пацієнтам проводили ехокардіографічне дослідження на апараті Ultima PRO 30 (Україна) за стандартним протоколом у М- та В-режимах ехолокації з парастернальної та апікальної позиції датчиком 2,5 MHz за загальноприйнятими методиками EACVI (European Association of Cardiovascular Imaging), ASE (The American Society of Echocardiography) [7]. Стан процесів ПОЛ оцінювали на підставі первинних та вторинних продуктів ПОЛ: ізольованих подвійних зв'язків, шиффових основ, дієнових кон'югатів, дієнових кетонів та малонового альдегіду. З метою оцінки антиоксидантної системи визначали рівень вітамінів А, Е та каталази. Дієнові кон'югати визначали методом В. Б. Гаврилова (1988р) з використанням спектрофотометра СФ-46. Гідроперекісі ліпідів екстрагували з плазми сумішшю гептану та ізопропілового спирту. Концентрацію малонового альдегіду визначали в реакції з 2-тіобарбітуровою кислотою по утворенню тримежинового комплексу з максимальним поглинанням 532 нм, молярним коефіцієнтом екстинкції  $1,58 \times 10^5$  Мсм. Отримані дані розраховували на 1мл плазми. Використовували фотоелектроколориметр КФК-2. З метою дослідження антиоксидантної системи визначали рівні вітамінів А і Е методом Томсона в модифікації Р. Г. Черняускіне (1983р). Концентрацію вітамінів розраховували на 1мл сироватки. Визначення рівня каталази здійснювали методом М. А. Корольюк та співавторів (1988р). Вимірювання оптичної щільності проводили на спектрофотометрі СФ-46.



Статистичну обробку здійснювали з використанням пакета програм PSPPP (version 0.10.2, GNU Project, 1998-2016) і Apache Open Office (version 4.1, ліцензії GNU GPL). Дані представлені у вигляді медіани та міжквартильного діапазону Me (Q25; Q75). При перевірці статистичних гіпотез нульову гіпотезу відкидали при рівні статистичної значимості ( $p$ ) нижче 0,05. Використовували ROC-аналіз з метою визначення оптимальної точки поділу параметрів, при цьому розраховували площу під ROC-кривою (AUC – Area under the ROC curve) та його 95% ДІ, чутливість (Se) і специфічність (Sp). Статистично значущою вважали величину AUC більше 0,5. Виявлення оптимальної точки поділу параметрів проводили за допомогою Youden index.

**Результати дослідження та їх обговорення.** При проведенні ехокардіоскопії (ЕКС) достовірної різниці між показниками діастолічної функції лівого шлуночка пацієнтів з АГ в поєднанні з РА та пацієнтів з АГ не виявлено ( $p > 0,05$ ). Результати представлені в таблиці 1.

За типом трансмітрально-го потоку в групі хворих на АГ в поєднанні з РА з нормальним кровотоком було 14 (15,1%) пацієнтів, з типом порушення релаксації 59 (63,4%) пацієнтів, з псевдонормальним типом 20 (21,5%) пацієнтів. В групі хворих на АГ з нормальним кровотоком було 9 (20%) пацієнтів, з типом порушення релаксації 27 (60%) пацієнтів, псевдонормальним типом 9 (20%) пацієнтів.

Були проаналізовані показники ПОЛ, каталази, вітаміну А та Е у пацієнтів з АГ в поєднанні з РА, у пацієнтів з АГ, та у групи практично здорових осіб. Результати представлені в таблиці 2.

У групі хворих на АГ в поєднанні з РА відмічались найбільш виражені прояви ПОЛ. Медіана показників рівня ізолюваних подвійних

зв'язків 26,2 (21,3; 29,1) у.о./мл в групі хворих на АГ в поєднанні з РА була достовірно вище на 26,72% в порівнянні з медіаною показників групи хворих на АГ 19,2 (18,1; 20,3) у.о./мл ( $p < 0,001$ ). Медіани показників дієнових кон'югатів 28,5 (22,7; 31,4) у.о./мл та дієнових кетонів 4,8 (4,1; 5,3) у.о./мл в групі хворих на АГ в поєднанні з РА були також достовірно вище на 31,58% та 31,25% відповідно, в порівнянні з медіанами показників дієнових кон'югатів 19,5 (18,1; 20,4) у.о./мл, та дієнових кетонів

**Таблиця 1** – Показники діастолічної функції обстежених осіб (Me (25 ;75), n= 164)

| Показник, одиниця вимірювання | Хворі на АГ + РА (n=93) | Хворі на АГ (n=45)      | Практично здорові особи (n=31) | p-рівень                                  |
|-------------------------------|-------------------------|-------------------------|--------------------------------|-------------------------------------------|
|                               | 1                       | 2                       | 3                              |                                           |
| A, мм/с                       | 0,51<br>[0,47; 0,69]    | 0,55<br>[0,46; 0,69]    | 0,68<br>[0,65; 0,72]           | $p_{1-2}=1,0$<br>$p_{1-3, 2-3} < 0,001$   |
| E, мм/с                       | 0,66<br>[0,61; 0,68]    | 0,65<br>[0,52; 0,68]    | 0,52<br>[0,50; 0,57]           | $p_{1-2}=1,0$<br>$p_{1-3, 2-3} < 0,001$   |
| A/E                           | 0,74<br>[0,72; 1,16]    | 0,81<br>[0,70; 1,31]    | 1,3<br>[1,27; 1,34]            | $p_{1-2}=0,84$<br>$p_{1-3, 2-3} < 0,001$  |
| IVRT, с                       | 108<br>[94; 114]        | 105<br>[90; 111]        | 75<br>[65; 76]                 | $p_{1-2}=0,244$<br>$p_{1-3, 2-3} < 0,001$ |
| DT, с                         | 249<br>[209; 255]       | 248<br>[202; 250]       | 182,5<br>[175; 190]            | $p_{1-2}=0,239$<br>$p_{1-3, 2-3} < 0,001$ |
| e' м/с                        | 0,081<br>[0,070; 0,089] | 0,086<br>[0,081; 0,089] | 0,096<br>[0,092; 0,101]        | $p_{1-2}=0,99$<br>$p_{1-3, 2-3} < 0,001$  |
| E/e'                          | 8,27<br>[7,47; 9,57]    | 7,86<br>[7,36; 8,61]    | 5,46<br>[5,25; 5,8]            | $p_{1-2}=0,39$<br>$p_{1-3, 2-3} < 0,001$  |

**Таблиця 2** – Показники перикисного окиснення ліпідів, каталази, вітаміну А та Е у обстежених осіб (Me [25 ;75], n = 164)

| Показник, одиниця вимірювання       | Хворі на АГ + РА (n=93) | Хворі на АГ (n=45)     | Практично здорові особи (n=31) | p-рівень                                   |
|-------------------------------------|-------------------------|------------------------|--------------------------------|--------------------------------------------|
|                                     | 1                       | 2                      | 3                              |                                            |
| Ізолювані подвійні зв'язки, у.о./мл | 26,2<br>[21,3; 29,1]    | 19,2<br>[18,1; 20,3]   | 8,6<br>[8,1; 9,4]              | $p_{1-2,2-3,1-3} < 0,001$                  |
| Дієнові кон'югати, у.о./мл          | 28,5<br>[22,7; 31,4]    | 19,5<br>[18,1; 20,4]   | 4,22<br>[4,11; 4,56]           | $p_{1-2,2-3,1-3} < 0,001$                  |
| Дієнові кетони, у.о./мл             | 4,8<br>[4,1; 5,3]       | 3,3 [3,1; 3,7]         | 3,1[2,9; 3,2]                  | $p_{1-2,1-3} < 0,001$<br>$p_{2-3} = 0,15$  |
| шиффові основи, у.о./мл             | 17<br>[14; 19]          | 14 [12; 16]            | 7 [5; 8]                       | $p_{1-2} = 0,003$<br>$p_{2-3,1-3} < 0,001$ |
| Малоновий альдегід, нмоль/мл        | 4,66<br>[3,94; 5,25]    | 3,34<br>[3,11; 3,54]   | 1,78<br>[1,63; 2,04]           | $p_{1-2,2-3,1-3} < 0,001$                  |
| Вітамін А, мкмоль/л                 | 1,51<br>[1,22; 1,79]    | 2,2<br>[1,99; 2,32]    | 2,28<br>[2,1; 2,38]            | $p_{1-2,1-3} < 0,001$<br>$p_{2-3} = 0,79$  |
| Вітамін Е, мкмоль/л                 | 11,03<br>[8,98; 13,11]  | 19,05<br>[17,2; 20,98] | 19,33<br>[18,59; 21,54]        | $p_{1-2, 1-3} < 0,001$<br>$p_{2-3} = 0,55$ |
| Каталаза, мкат/л                    | 16,4<br>[13,8; 19,1]    | 23,2<br>[20,7; 24,6]   | 24,7<br>[23,5; 25,6]           | $p_{1-2,1-3} < 0,001$<br>$p_{2-3} = 0,27$  |

3,3 (3,1; 3,7) у.о./мл групи хворих на АГ ( $p < 0,001$ ). Медіани показників шиффових основ 17 (14; 19) у.о./мл та малонового альдегіду 4,66 (3,94; 5,25) нмоль/мл хворих на АГ в поєднанні з РА були достовірно вищі на 17,65% та 28,33% відповідно, проти показників шиффових основ 14 (12; 16) у.о./мл та малонового альдегіду 3,34 (3,11; 3,54) нмоль/мл групи хворих на АГ ( $p < 0,05$ ).

У пацієнтів основної групи хворих на АГ в поєднанні з РА відзначався значний дисбаланс та зниження усіх показників антиоксидантної системи. Медіани показників рівня вітаміну А 1,51 (1,22; 1,79) мкмоль/л та вітаміну Е 11,03 (8,98; 13,11) мкмоль/л у хворих на АГ в поєднанні з РА були достовірно нижчі на 31,33% та на 42,1% відповідно, в порівнянні з показниками рівня вітаміну А 2,2 (1,99; 2,32) мкмоль/л та вітаміну Е 19,05 (17,2; 20,98) мкмоль/л групи хворих на АГ ( $p < 0,001$ ). Медіана показника рівня каталази в групі хворих на АГ в поєднанні з РА 16,4 (13,8; 19,1) мкат/л була достовірно нижча на 29,31% в порівнянні з показником групи хворих на АГ 23,2 (20,7; 24,6) мкат/л ( $p < 0,001$ ).

Показники ПОЛ, вітаміну А, Е, каталази у хворих на АГ в поєднанні з РА були проаналізовані в залежності від наявності діастолічної дисфункції лівого шлуночка (ЛШ). Результати представлені в таблиці 3.

У пацієнтів з РА та АГ з нормальною діастолічною функцією медіана показника ізолюваних подвійних зв'язків 20,35 (18,1; 24,3) у.о./мл була достовірно нижче на 20,2% проти медіани показника пацієнтів з порушенням релаксації ЛШ 25,5 (21,3; 27,8) у.о./мл та на 34,2% проти медіани показника пацієнтів з РА та АГ з псевдонормальним типом діастолічної дисфункції 30,95 (28,95; 32,4) у.о./мл ( $p < 0,001$ ). Медіана показників дієнових кон'югатів пацієнтів з РА та АГ з нормальною діастолічною функцією 21,85 (17,8; 27,2) у.о./мл була достовірно нижче на 19,9% в порівнянні з медіаною показників пацієнтів з порушенням релаксації ЛШ 27,3 (20,3; 30,8) у.о./мл та на 37,6% нижче в порівнянні з медіаною показників дієнових кон'югатів пацієнтів з псевдонормальним типом

діастолічної дисфункції 35,0 (30,05; 38,25) у.о./мл ( $p < 0,001$ ). Медіана показників дієнових кетонів пацієнтів з РА та АГ з нормальною діастолічною функцією 3,9 (3,70; 4,3) у.о./мл була достовірно нижче на 17% проти медіани показників пацієнтів з порушенням релаксації ЛШ 4,7 (4,1; 5,1) у.о./мл, та на 33,9% нижче проти медіани показників дієнових кетонів пацієнтів з псевдонормальним типом діастолічної дисфункції 5,9 (5,6; 6,2) у.о./мл ( $p < 0,001$ ). Медіани показників шиффових основ 14 (12; 15) у.о./мл та малонового альдегіду 3,74 (3,61; 4,55) у.о./мл пацієнтів з РА та АГ з нормальною діастолічною функцією були достовірно нижчі на 12,5% та 17,6% відповідно, проти медіани показників шиффових основ 16 (13; 18) у.о./мл та малонового альдегіду 4,54 (3,94; 4,95) нмоль/мл пацієнтів з порушенням релаксації ЛШ ( $p < 0,05$ ), та на 33,3% та 38,8% нижче проти медіан показників шиффових основ 16 (13; 18) у.о./мл та малонового альдегіду 6,12 (5,59; 6,24) нмоль/мл пацієнтів з псевдонормальним типом діастолічної дисфункції ( $p < 0,001$ ). Медіани показників ізолюваних подвійних зв'язків, дієнових кон'югатів, дієнових кетонів, шиффових основ, малонового альдегіду пацієнтів РА та АГ з порушенням релаксації ЛШ були також достовірно нижчі на 17,6%, 22%, 20,3%, 23,8%, 25,8%

**Таблиця 3** – Показники перикисного окиснення ліпідів, каталази, вітаміну А та Е у хворих на артеріальну гіпертензію в поєднанні з ревматоїдним артритом (Ме [25 ;75], n = 93)

| Показник, одиниця вимірювання       | Нормальна діастолічна функція (n=14) | Діастолічна дисфункція ЛШ з порушенням релаксації (n=59) | Діастолічна дисфункція ЛШ псевдонормальний тип (n=20) | p-рівень                                    |
|-------------------------------------|--------------------------------------|----------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|---------------------------------------------|
| Ізолювані подвійні зв'язки, у.о./мл | 20,35<br>[18,1; 24,3]                | 25,5<br>[21,3; 27,8]                                     | 30,95<br>[28,95; 32,4]                                | $p_{1-2, 1-3} < 0,001$<br>$p_{2-3} = 0,04$  |
| Дієнові кон'югати, у.о./мл          | 21,85<br>[17,8; 27,2]                | 27,3<br>[20,3; 30,8]                                     | 35,0<br>[30,05; 38,25]                                | $p_{1-3, 2-3} < 0,001$<br>$p_{1-2} = 0,04$  |
| Дієнові кетони, у.о./мл             | 3,9<br>[3,70; 4,3]                   | 4,7<br>[4,1; 5,1]                                        | 5,9<br>[5,6; 6,2]                                     | $p_{1-2} = 0,04$<br>$p_{1-3, 2-3} < 0,001$  |
| шиффові основи, у.о./мл             | 14<br>[12; 15]                       | 16<br>[13; 18]                                           | 21<br>[19; 23]                                        | $p_{1-2} = 0,04$<br>$p_{1-3, 2-3} < 0,001$  |
| Малоновий альдегід, нмоль/мл        | 3,74<br>[3,61; 4,55]                 | 4,54<br>[3,94; 4,95]                                     | 6,12<br>[5,59; 6,24]                                  | $p_{1-2} = 0,037$<br>$p_{1-3, 2-3} < 0,001$ |
| Вітамін А, мкмоль/л                 | 1,81<br>[1,59; 1,98]                 | 1,52<br>[1,32; 1,86]                                     | 0,72<br>[0,6; 1,21]                                   | $p_{1-2} = 0,074$<br>$p_{1-3, 2-3} < 0,001$ |
| Вітамін Е, мкмоль/л                 | 13,14<br>[12,33; 15,1]               | 11,49<br>[9,1; 13,2]                                     | 4,96<br>[4,54; 7,73]                                  | $p_{1-2} = 0,04$<br>$p_{1-3, 2-3} < 0,001$  |
| Каталаза, мкат/л                    | 18,7<br>[16,4; 20,5]                 | 17,1<br>[15,2; 19,6]                                     | 10,35<br>[8,95; 12,5]                                 | $p_{1-2} = 0,68$<br>$p_{1-3, 2-3} < 0,001$  |

відповідно, проти показників пацієнтів з псевдонормальним типом діастолічної дисфункції ( $p < 0,001$ ). Медіани показників вітаміну А 1,81 (1,59; 1,98) мкмоль/л та каталази 18,5 (16,4; 20,5) мкат/л пацієнтів з РА та АГ з нормальною діастолічною функцією були достовірно вище на 60,2% та 44,7% відповідно, проти медіан показників вітаміну А 0,72 (0,6; 1,21) мкмоль/л та каталази 10,35 (8,95; 12,5) мкат/л пацієнтів з псевдонормальним типом діастолічної дисфункції ( $p < 0,001$ ). А медіани показників вітаміну А 1,52 (1,32; 1,86) мкмоль/л та вітаміну Е 11,49 (9,1; 13,2) мкмоль/л пацієнтів з псевдонормальним типом діастолічної дисфункції були також достовірно нижчі на 52,63% та на 39,5% проти показників пацієнтів з псевдонормальним типом діастолічної дисфункції ( $p < 0,001$ ). Достовірної різниці між показниками вітаміну А та каталази пацієнтів з РА в поєднанні з АГ з нормальною діастолічною функцією, та пацієнтів з порушенням релаксації ЛШ не відмічалось ( $p > 0,05$ ). Медіана показника вітаміну Е 13,14 (12,33; 15,1) мкмоль/л пацієнтів з РА та АГ з нормальною діастолічною функцією була достовірно вище на 12,6% та 62,3% проти показників вітаміну Е 11,49 (9,1; 13,2) мкмоль/л пацієнтів з порушенням релаксації ЛШ, та медіаною показника вітаміну Е 4,94 (4,54; 7,73) мкмоль/л пацієнтів з псевдонормальним типом діастолічної дисфункції ( $p < 0,001$ ).

З метою виявлення цінності показників ПОЛ, вітамінів А та Е, каталази щодо виникнення діастолічної дисфункції у хворих на АГ в поєднанні з РА проведений ROC-аналіз. Результати представлені в таблиці 4.

Найбільша площа під ROC-кривою АUC 0,809, чутливість 81,01% та специфічність 71,43% відповідно до порушення діастолічної функції ЛШ у хворих на АГ в поєднанні з РА виявлена у показника ізолюваних подвійних зв'язків (95% ДІ 0,715 to 0,883) при оптимальній точці розподілу  $> 21,3$  у.о./мл. Показник дієнових кетонів мав площу під ROC-кривою АUC 0,799 (95% ДІ 0,703 to 0,875) чутливість 68,35% та специфічність 92,86% відповідно порушення діастолічної функції ЛШ у хворих на АГ в поєднанні з РА при оптимальній точці розподілу  $> 4,4$  у.о./мл.

Favard Aslam, Salmen Bandeali та інші в метааналізі який включав 25 досліджень 1614 хворих на РА, опублікованому в 2014 році, виявили що діастолічна дисфункція ЛШ у хворих на РА зустрічалась в два рази частіше ніж в загальній популяції [8]. Хронічний запальний процес активує процеси ПОЛ, що впливають на функцію кардіоміоцитів, порушують процеси енергетичного обміну та роботу трансмембранних кальцієвих насосів, що приводить до діастолічної дисфункції.

**Таблиця 4** – Цінність показників ПОЛ вітаміну А, Е та каталази щодо порушення діастолічної функції лівого шлуночка у хворих на АГ в поєднанні з РА за результатами ROC-аналізу

| Показник, одиниця вимірювання       | Cat of      | AUC   | 95% ДІ AUC     | Se, % | Sp, % |
|-------------------------------------|-------------|-------|----------------|-------|-------|
| Ізолювані подвійні зв'язки, у.о./мл | $>21,3$     | 0,809 | 0,715 to 0,883 | 81,01 | 71,43 |
| Дієнові кон'югати, у.о./мл          | $>28,5$     | 0,773 | 0,674 to 0,853 | 56,96 | 92,86 |
| Дієнові кетони, у.о./мл             | $>4,4$      | 0,799 | 0,703 to 0,875 | 68,35 | 92,86 |
| шиффові основи, у.о./мл             | $>16$       | 0,769 | 0,671 to 0,850 | 59,49 | 92,86 |
| Малоновий альдегід, нмоль/мл        | $>3,99$     | 0,765 | 0,666 to 0,847 | 78,48 | 71,43 |
| Вітамін А, мкмоль/л                 | $\leq 1,48$ | 0,784 | 0,686 to 0,863 | 51,9  | 100   |
| Вітамін Е, мкмоль/л                 | $\leq 12,2$ | 0,797 | 0,701 to 0,873 | 74,68 | 78,57 |
| Каталаза, мкат/л                    | $\leq 17,7$ | 0,704 | 0,600 to 0,794 | 70,89 | 71,43 |

Раннє виявлення біохімічних порушень показників ПОЛ і антиоксидантної системи, та своєчасна їх корекція, можуть попередити розвиток діастолічної дисфункції, та в подальшому серцевої недостатності у хворих на АГ в поєднанні з РА.

#### Висновки

1. Достовірної різниці між показниками діастолічної функції лівого шлуночка пацієнтів з артеріальною гіпертензією та пацієнтів з артеріальною гіпертензією в поєднанні з ревматоїдним артритом не виявлено ( $p > 0,05$ ). Але у пацієнтів з артеріальною гіпертензією в поєднанні з ревматоїдним артритом медіани показників ізолюваних подвійних зв'язків, дієнових кон'югатів, дієнових кетонів, шиффових основ, малонового альдегіду були достовірно вищі на 26,72%, 31,58%, 31,25%, 17,65% та 28,33% відповідно, проти показників хворих на артеріальну гіпертензію ( $p < 0,05$ ).
2. У пацієнтів з артеріальною гіпертензією в поєднанні з ревматоїдним артритом з діастолічною дисфункцією ЛШ відзначались достовірно більш виражені процеси перекисного окиснення ліпідів. Показники ізолюваних подвійних зв'язків, дієнових кон'югатів, дієнових кетонів, шиффових основ, малонового альдегіду підгрупи хворих з нормальною діастолічною функцією були достовірно нижчі на 20,2%, 19,9%, 17%, 12,5% та 17,6% відповідно проти показників хворих з діастолічною дисфункцією з порушенням релаксації ЛШ, та на 34,2%, 37,6%, 33,9%, 33,3% та 38,8% проти показників пацієнтів з псевдонормальним типом діастолічної дисфункції ( $p < 0,001$ ).

3. Найбільша площа під ROC-кривою AUC 0,809, чутливість 81,01% та специфічність 71,43% відповідно порушення діастолічної функції лівого шлуночка у хворих на артеріальну гіпертензію в поєднанні з ревматоїдним артритом виявлена у показника ізольованих подвійних зв'язків (95% ДІ 0,715 to 0,883 ) при оптимальній точці розподілу > 21,3 y.o./мл.

**Перспективи подальшого дослідження.** Поєднання АГ з РА призводить до більш виражених проявів оксидативного стресу, порушень внутрішньоклітинного обміну. Ці процеси протікають постійно, потребують моніторингу та своєчасної корекції. Тому надзвичайно актуальним є питання подальшого вивчення впливу процесів оксидативного стресу на серцево-судинну систему у хворих на АГ з РА.

## References

1. Choy E, Ganeshalingam K, Semb AG, Szekanecz Z, Nurmohamed M. Cardiovascular risk in rheumatoid arthritis: recent advances in the understanding of the pivotal role of inflammation, risk predictors and the impact of treatment. *Rheumatology (Oxford)*. 2014 Dec; 53(12): 2143-54. PMID: 24907149. PMCID:PMC4241890. doi: 10.1093/rheumatology/keu224
2. Veselinovic M, Barudzic N, Vuletic M, Zivkovic V, Tomic-Lucic A, Djuric D, et al. Oxidative stress in rheumatoid arthritis patients: relationship to diseases activity. *Molecular and Cellular Biochemistry*. 2014; 391(1-2): 225–32. PMID: 24610042. DOI: 10.1007/s11010-014-2006-6
3. García-González A, Gaxiola-Robles R, Zenteno-Savín T. Oxidative stress in patients with rheumatoid arthritis. *Rev Invest Clin*. 2015; 67(1): 46–53. PMID: 25857584
4. Sahebari M, Shakeri F, Azadi HG. Pro-oxidant- Antioxidant Balance (PAB) in Rheumatoid Arthritis and its Relationship to Disease Activity. *Curr Rheumatol Rev*. 2016; 11(1): 28–33. PMID: 26002455. DOI:10.2174/1573397111666150522094716
5. Tomáš L, Lazúrová I, Oetterová M, Pundová L, Petrášová D, Studenčan M. Left ventricular morphology and function in patients with rheumatoid arthritis. *Wien Klin Wochenschr*. 2016; 125(9-10): 233–8. PMID: 23579879. DOI: 10.1007/s00508-013-0349-8
6. Nakaz MOZ Ukraini № 263 vid 11.04.2014p. Revmatoidniy artrit adaptovana klinichna nastanova zasnovana na dokazah. [digital resource]. Available from: www.moz.gov.ua [Ukrainian]
7. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afzalpoor J, Armstrong A, Ernande L, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2015; 28(1): 233-70. PMID: 25712077. DOI: 10.1093/ehjci/jev014
8. Aslam F, Banteali SJ, Khan NA, Alam M. Diastolic dysfunction in rheumatoid arthritis: a meta-analysis and systematic review. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2013; 65(4): 534–43. PMID: 23002032. DOI: 10.1002/acr.21861

УДК 616. 72- 002.77: 616.12-008.331.1-092:616.124.3]-07

## СВЯЗЬ МАРКЕРОВ ОКСИДАТИВНОГО СТРЕССА С ДИАСТОЛИЧЕСКОЙ ФУНКЦИЕЙ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ В СОЧЕТАНИИ С РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ.

**Фуштей И. М., Рындина Н. Г., Сидь Е. В.**

**Резюме.** У больных ревматоидным артритом артериальная гипертензия ассоциируется с неблагоприятным прогнозом, ранним развитием сердечно-сосудистых осложнений. Одним из ведущих аспектов патогенеза как ревматоидного артрита, так и артериальной гипертензии является оксидативный стресс, нарушение баланса между продукцией производных свободнорадикального окисления и перекисного окисления липидов, и способностью к нейтрализации этих высокореактивных веществ. Высокий уровень перекисного окисления липидов способствует апоптозу кардиомиоцитов, и играет важную роль в ремоделировании миокарда, развитии диастолической дисфункции.

**Цель исследования** – определить особенности процессов перекисного окисления липидов и связь показателей оксидативного стресса с диастолической функцией левого желудочка у больных артериальной гипертензией в сочетании с ревматоидным артритом.

Результаты исследования основаны на данных комплексного обследования 96 пациентов с артериальной гипертензией II стадии в сочетании с ревматоидным артритом, 45 пациентов с артериальной гипертензией II стадии и 31 практически здоровых лиц. Всем пациентам проводили эхокардиоскопию и доплер эхокардиоскопию по стандартному протоколу в М и В-режимах. Состояние процессов перекисного окисления липидов оценивали на основании первичных и вторичных продуктов перекисного окисления липидов: изолированных двойных связей, шиффовых оснований, диеновых конъюгатов, диеновых кетонов и малонового альдегида. С целью исследования антиоксидантной системы определяли уровни витаминов А, Е, каталазы.



Медианы показателей изолированных двойных связей, диеновых конъюгатов, диеновых кетонов, шиффовых оснований, малонового альдегида у больных артериальной гипертензией в сочетании с ревматоидным артритом были достоверно выше на 26,72%, 31,58%, 31,25%, 17,65% и 28,33% соответственно, по сравнению с показателями больных артериальной гипертензией ( $p < 0,05$ ). У пациентов с артериальной гипертензией в сочетании с ревматоидным артритом с диастолической дисфункцией левого желудочка отмечались достоверно более выражены процессы перекисного окисления липидов. Показатели изолированных двойных связей, диеновых конъюгатов, диеновых кетонов, шиффовых оснований, малонового альдегида подгруппы пациентов с нормальной диастолической функцией были достоверно ниже на 20,2%, 19,9%, 17%, 12,5% и 17,6% соответственно, по сравнению с показателями больных с диастолической дисфункцией с нарушением релаксации левого желудочка, и на 34,2%, 37,6%, 33,9%, 33,3%, и 38,8% против показателей пациентов с псевдонормальным типом диастолической дисфункции ( $p < 0,001$ ).

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, ревматоидный артрит, диастолическая дисфункция левого желудочка, оксидативный стресс.

UDC 616. 72- 002.77: 616.12-008.331.1-092:616.124.3]-07

### Connection of Oxidative Stress Markers with Diastolic Function of the Left Ventricle in Patients with Arterial Hypertension and Rheumatoid Arthritis

**Fushtey I. M., Ryndina N. G., Sid' E. V.**

**Abstract.** Patients with rheumatoid arthritis associate arterial hypertension with a poor prognosis and early development of cardiovascular complications. One of the leading aspects of the pathogenesis of both rheumatoid arthritis and arterial hypertension is oxidative stress, an imbalance between the production of derivatives of free radical oxidation and lipid peroxidation and the ability to neutralize these highly reactive substances. A high level of lipid peroxidation contributes to cardiomyocyte apoptosis and plays an important role in myocardial remodeling, manifestation of diastolic dysfunction.

*The purpose of the study* was to determine the features of lipid peroxidation and the relationship of oxidative stress indicators with left ventricular diastolic function in patients with arterial hypertension in combination with rheumatoid arthritis.

*Material and methods.* We examined 93 patients with arterial hypertension of II stage (grades 1 and 2) with rheumatoid arthritis, mean age 56 (51; 61) years, activity on the DAS 28 scale 4.64 (4.24; 4.88) points, and 45 patients with arterial hypertension of II stage (grades 1 and 2), mean age 54 (51; 58) years. Cardiac ultrasound examination was performed for all patients in standard M and B mode. The levels of isolated double bonds, diene conjugates, diene ketones, schiff bases, malonic aldehyde in the serum were determined in all patients. Statistical processing was performed using the PSPP program package (version 0.10.2, GNU Project, 1998-2016) and Apache Open Office (version 4.1, GNU GPL license). The data is presented in the form of a median and interquartile range Me (Q25; Q75).

*Results and discussion.* There was no significant difference between the left ventricular diastolic function in patients with arterial hypertension and patients with arterial hypertension in combination with rheumatoid arthritis ( $p > 0.05$ ). The medians of indicators of isolated double bonds, diene conjugates, diene ketones, schiff bases, malonic aldehyde in patients with arterial hypertension in combination with rheumatoid arthritis were significantly higher by 26.72%, 31.58%, 31.25%, 17.65% and 28.33%, respectively, compared with patients with arterial hypertension ( $p < 0.05$ ). Indicators of isolated double bonds, diene conjugates, diene ketones, schiff bases, malonic aldehyde subgroups of patients with normal diastolic function were significantly lower by 20.2%, 19.9%, 17%, 12.5% and 17.6%, respectively, compared with patients with diastolic dysfunction impaired left ventricular relaxation, and by 34.2%, 37.6%, 33.9%, 33.3%, and 38.8% against the indicators of patients with pseudonormal type of transmitral flow velocity ( $p < 0.001$ ).

*Conclusions.* The largest area under the ROC curve was AUC 0.809, the sensitivity was 81.01% and the specificity was 71.43% respectively. The violation of left ventricular diastolic function in patients with arterial hypertension in combination with rheumatoid arthritis was found in the index of isolated double bonds (95% CI 0.715 to 0.883) at an optimal distribution point of  $> 21.3$  cu / ml.

**Keywords:** arterial hypertension, rheumatoid arthritis, diastolic left ventricular dysfunction, 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 01.06.2019 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування



DOI: 10.26693/jmbs04.05.215

УДК 616.37-002036.11: 615.874-036.8

Ханько Е. В.<sup>1</sup>, Волченко И. В.<sup>2</sup>

## СРАВНЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЭНТЕРАЛЬНОГО И ПАРЕНТЕРАЛЬНОГО ПИТАНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМ ПАНКРЕАТИТОМ

<sup>1</sup>Харьковский национальный университет имени В. Н. Каразина, Украина<sup>2</sup>ГУ «Институт общей и неотложной хирургии им. В. Т. Зайцева Национальной академии медицинских наук Украины», Харьков, Украина

polarlarch@gmail.com

Одной из основных причин смерти у пациентов с острым панкреатитом, является развитие иммунного и воспалительного ответа на инфицированный панкреонекроз. Ряд исследований показал снижение тяжести и частоты развития септических осложнений, у пациентов на энтеральном питании, после тяжелых механических и термических травм, после объёмных оперативных вмешательств, также оно позволяет сохранять и поддерживать барьерную функцию кишечника, что предотвращает транслокацию микрофлоры. Исходя из вышесказанного, можно предположить, что энтеральное питание будет иметь положительный эффект и на течение острого панкреатита.

*Цель исследования* – определение целесообразности энтерального питания у пациентов с острым панкреатитом, роль питания в исходе лечения и развития, ассоциированных с данным заболеванием, осложнений.

В данном исследовании проведен анализ лечения 35 пациентов с острым панкреатитом, которые получали энтеральную либо парентеральную нутритивную поддержку. Пациенты были разделены на две группы, в группу, получавшую энтеральное питание, было определено 18 пациентов, в группу с парентеральной нутритивной поддержкой – 17. Группы были сопоставимы по полу и возрасту, для повышения точности работы, во время статистической обработки использовались U-критерий Манна – Уитни для непараметрических данных и поправка Йейтса для параметрических данных. Исследование было разделено на три основных этапа. Первый этап: от момента поступления до 48 часов. В этот период устанавливалась этиология заболевания, проводилась оценка по шкалам Глазго и APACHE II, измерялся уровень С-реактивного белка, тяжелые пациенты так же были оценены по КТ шкале Бальтазара. Второй этап: семидневный период лечения с нутритивной под-

держкой, парентеральной или энтеральной, согласно рандомизации для своей группы. По завершению этого периода пациенты снова были оценены по способу как в первом этапе. Третий этап: промежуток времени после 7 дневного этапа и до момента выписки. Оба типа питания были подобраны так, чтобы могли удовлетворять суточные потребности в азоте и калориях. Электролитный баланс достигался с помощью внутривенных инфузий.

У пациентов, получавших энтеральное питание отмечалась положительная динамика в изменениях по шкалам Глазго и APACHE II, динамике С-реактивного белка, по сравнению с пациентами на парентеральном питании. Также отмечалось снижение сроков госпитализации, частоты развития внутриабдоминального сепсиса, недостаточности органов и систем, и, как следствие, смертности пациентов.

Таким образом, энтеральное питание, по сравнению с парентеральным, позволило достичь лучших результатов лечения, снизить смертность, частоту развития SIRS и перитонита у пациентов с острым панкреатитом. Раннее энтеральное питание показало себя важной частью в комплексном лечении пациентов с острым панкреатитом.

**Ключевые слова:** острый панкреатит, энтеральное питание, парентеральное питание, нутритивная поддержка.

**Связь работы с научными программами, планами, темами.** Данное исследование является фрагментом НИР «Профілактика та хірургічне лікування ерозивних кровотеч у хворих з панкреонекрозом при застосуванні мініінвазивних хірургічних втручань», № гос. регистрации 01/8U006666.

**Введение.** Одной из основных причин смерти у пациентов с острым панкреатитом, является

развитие иммунного воспалительного ответа на инфицированный панкреонекроз [1, 2]. Данный иммунный воспалительный ответ, как правило, манифестирует в таких формах, как синдром системного воспалительного ответа (SIRS), сепсис, а также в развитии недостаточности органов и систем [2]. Желудочно-кишечный тракт, выключенный из процесса пищеварения, является одним из важнейших факторов в развитии такого иммунного воспалительного ответа. По результатам ряда исследований было доказано, что продукция эндогенных цитокинов, ответственных за SIRS, стимулируется бактериальными эндотоксинами, которые абсорбируются кишечником, не участвующим в функции пищеварения [3, 4]. Другие исследования показали снижение тяжести и частоты развития септических осложнений, у пациентов на энтеральном питании, после тяжелых механических и термических травм [5–7], а также после объёмных оперативных вмешательств [8]. Кроме того, результаты исследований свидетельствуют о том, что энтеральное питание поддерживает нормальную барьерную функцию кишечника, что снижает риски транслокации кишечной флоры и всасывания токсинов в кишечнике [2, 7]. Учитывая вышесказанное, можно предположить, что энтеральное питание у пациентов с острым панкреатитом также снизит тяжесть и частоту развития иммунного воспалительного ответа, что в свою очередь улучшит результаты лечения. Это ставит под сомнение полный отказ от энтерального питания, зачастую принятый во многих клиниках Украины.

**Цель исследования** – определение целесообразности энтерального питания у пациентов с острым панкреатитом, роли питания в исходе лечения и развития, ассоциированных с данным заболеванием, осложнений.

**Материал и методы исследования.** Исследование проводилось на базе ГУИОНХ им. В. Т. Зайцева НАМНУ, в исследовании были проанализированы результаты лечения 35 пациентов с острым панкреатитом, находящихся на лечении в клинике в период с октября 2018 г. по апрель 2019 г. Исследование проведено в соответствии с основными биоэтическими нормами Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации об этических принципах проведения научно-медицинских исследований с поправками (2000, с поправками 2008), Универсальной декларации по биоэтике и правам человека (1997), Конвенции Совета Европы по правам человека и биомедицине (1997). Письменное информированное согласие было получено у каждого участника исследования и приняты все меры для обеспечения анонимности пациентов.

В исследование были включены пациенты с уровнем сывороточной  $\alpha$ -амилазы больше или равно 120,0 U/L при лабораторной норме 80,0 U/L и клиническими признаками острого панкреатита. Пациенты без клинических признаков острого панкреатита, пациенты с хроническим панкреатитом в анамнезе, а также пациенты, у которых от начала заболевания прошло более 48 часов, были исключены из исследования. Все пациенты были оценены по шкале Глазго. Три или более балла Глазго указывают на тяжелое течение болезни, а менее трех – на легкое / среднетяжелое течение заболевания. Все пациенты были рандомизированы в соответствии с четным или нечетным номером, который присваивался после поступления, чтобы получить энтеральное (нечетные номера) или парентеральное (четные номера) питание. У пациентов с тяжелым течением острого панкреатита, парентеральное питание вводилось через центральный венозный катетер, а энтеральное кормление проводилось через эндоскопически установленный назоэнтеральный зонд. У пациентов с легким / среднетяжелым течением заболевания, парентеральное питание доставлялось через периферический венозный доступ, а энтеральное – путем перорального кормления, при условии отсутствия тошноты и рвоты или после их купирования. Все внутривенные катетеры, после их удаления, были отправлены на микробиологическое исследование.

Парентеральное питание, используемое в группах пациентов с легким / среднетяжелым и тяжелым течением, обеспечивало 9,4 г азота и 1797,3 небелковых ккал (всего 2048, ккал) в 2500 мл раствора. Липиды составляли 38% небелковых калорий. Также раствор содержал витамины и микроэлементы. Все внутривенно доставляемые растворы парентерального питания содержали 1500 МЕ гепарина.

Для энтерального питания, в группе с тяжелым течением панкреатита, применяли осмолит, содержащий 12 г азота и 1699,3 небелковых ккал (всего 2017,2 ккал) в 2000 мл раствора. Липиды составляли 32% небелковых калорий. Энтеральное питание вводилось со скоростью 30 мл/ч, если состояние пациента позволяло, скорость постепенно увеличивалась до 100 мл/ч. Режим питания был основан на четырех либо пятичасовых введениях осмолита, с перерывом в один час между кормлениями.

Пероральное питание у пациентов с легким или среднетяжелым течением острого панкреатита было представлено в виде готовых смесей для энтерального питания, содержащих 1,8 г азота и 260,5 небелковых ккал (всего 298,8 ккал) в порции. Использовалось до шести порций в сутки. Объем применяемых в сутки питательных смесей, как

энтеральных, так и парентеральных, рассчитывался с целью достижения изоэнергетического и азотистого баланса. Во всех случаях энтерального и парентерального питания, водный и электролитный баланс поддерживался внутривенной инфузией кристаллоидных и/или коллоидных растворов.

Исследование было разделено на три основных этапа. Первый этап: от момента поступления до 48 часов. В этот период устанавливалась этиология заболевания, проводилась оценка по шкалам Глазго и APACHE II, измерялся уровень С-реактивного белка (СРБ), тяжелые пациенты так же были оценены по КТ шкале Бальтазара (CT Severity Index — CTSI). Второй этап: семидневный период лечения с нутритивной поддержкой, парентеральной или энтеральной, согласно рандомизации для своей группы. По завершению этого периода пациенты снова были оценены по способу как в первом этапе. Третий этап: промежуток времени после 7 дневного этапа и до момента выписки.

На всем протяжении пребывания пациентов в клинике проводилась комплексная оценка их состояния, включая диагностику SIRS, перитонита, развития недостаточности органов и систем, проводилась оценка необходимости оперативного вмешательства. Показаниями служило развитие полиорганной недостаточности, несмотря на трехдневную интенсивную терапию, верифицированный инфицированный панкреонекроз, наличие большой, симптоматической или инфицированной псевдокисты поджелудочной железы. Антибиотики первично не назначались, но добавлялись в терапию при микробиологически доказанной инфекции или вторичном росте СРБ. В остальном лечение проводилось в соответствии с локальным протоколом оказания помощи пациентам с острым панкреатитом.

В исследовании основное внимание уделялось развитию SIRS, сепсиса, развитию недостаточности органов и систем, сроку госпитализации и смертности. Статистический анализ между группами проводился с использованием U-критерия Манна-Уитни для непараметрических данных, с использованием поправки Йейтса для параметрических данных. Внутригрупповой анализ проводился с использованием T-критерия Уилкоксона. Статистическая значимость была принята за значение  $p < 0,05$ .

### Результаты исследования и их обсуждение.

Тридцать пять пациентов с острым панкреатитом соответствовали критериям зачисления. 18 из них были рандомизированы в группу с энтеральным питанием и 17 в группу с парентеральным питанием. Обе группы были сопоставимы по возрасту, полу и степени тяжести заболевания (табл. 1). На момент поступления, между группами, не было выявлено существенных различий в тяжести заболевания, баллах APACHE II и Глазго, КТ шкале Бальтазара и уровню СРБ (табл. 1). В группе с парентеральным питанием кормление проходило согласно с планом. В группе с энтеральным питанием у пяти пациентов, после первого дня кормления, количество порций пришлось снизить до 2–3 в день, на период до двух дней, в связи с тошнотой. После медикаментозного купирования тошноты, энтеральное питание было возобновлено у всех 5 пациентов в полном объеме. В двух случаях у пациентов с установленным назоэнтеральным зондом было отмечено его смещение в желудок, в обоих случаях зонд был переустановлен и питание продолжалось. Ни у одного пациента, получавшего энтеральное питание, не отмечалось развития диареи.

Среднее количество небелковых калорий в группе с энтеральным питанием составило 1434,3 ккал (диапазон составил от 1276 до 1596, 2 ккал) в сутки, тогда как в группе с парентеральным питанием 1611,4 ккал (диапазон от 1429,7 до 1797,3 ккал). Эта разница была статистически значимой ( $p < 0,0004$ ). Доля азота в группах с энтеральным питанием составляла 9,27 (6,65–11,12) г в сутки, в группах с парентеральным – 9,4 (7,1–11,56) г ( $p = 0,08$ ).

**Таблица 1** – Данные пациентов за первый период исследования

| Данные                             | Энтеральное питание | Парентеральное питание |
|------------------------------------|---------------------|------------------------|
| Количество пациентов               | 18                  | 17                     |
| Возраст средний и диапазон         | 53 (37 – 71)        | 55 (40 – 73)           |
| Пол                                | 11 (Ж) 7 (М)        | 10 (Ж) 7 (М)           |
| <i>Тяжесть заболевания</i>         |                     |                        |
| Тяжелое течение                    | 8                   | 8                      |
| Легкое/ среднетяжелое              | 10                  | 9                      |
| Баллы по шкале Глазго              | 2 (1 – 3)           | 2 (1 – 4)              |
| APACHE II                          | 8 (6–10)            | 9,5 (8–13)             |
| Баллы по шкале Бальтазар           | 3 (2,5 – 5)         | 4,5 (2,5 – 5,5)        |
| СРБ                                | 146 (121–211) мг/л  | 135 (103–198) мг/л     |
| <i>Причины острого панкреатита</i> |                     |                        |
| Биллиарный панкреатит              | 12                  | 10                     |
| Лекарственный панкреатит           | 3                   | 4                      |
| Алкогольный панкреатит             | 2                   | 2                      |
| Криптогенный                       | 1                   | 1                      |

После семи дней энтерального питания отмечалось значительное снижение уровня СРБ со среднего значения в 146 (диапазон 121–211) мг/л до 82 (54–138) мг/л ( $p < 0,005$ ) и APACHE II баллы снизились с 8 (6–10) до 6 (4–8) ( $p < 0,0001$ ). В группе, получавшей парентеральное питание, значение СРБ изменилось со 135 (103–198) мг/л до 128 (74–169) мг/л и APACHE II с 9,5 (8–13) до 8 (6–12). В баллах шкалы Бальтазара не было значительных изменений, в группе с энтеральным питанием изначальное значение 3 (2–5), после 7 дней лечения – 3 (3–5), в группе парентерального питания изначально 3 балла (2–5), после 7 дней лечения – 3 (2–6).

Результаты лечения у пациентов, получавших энтеральное питание, были заметно лучше, чем у пациентов, получавших парентеральное. Из 11 пациентов на энтеральном питании, у которых в первом периоде исследования был установлен SIRS, по истечению 7 дней нутритивной поддержки SIRS определялся только у двух ( $p < 0,05$ ). Не было никаких существенных изменений (12 против 10) в случае SIRS после семи дней парентерального питания. У трех пациентов в группе, получавшей парентеральное питание, микробиологически подтвержден интраабдоминальный сепсис: два пациента с инфицированным панкреонекрозом и один с абсцессом печени. Оба пациента с панкреонекрозом требовали проведения некрэктомии и дренирования забрюшинного пространства. Также у 5 пациентов, получавших парентеральное питание, развилась недостаточность одного или более органов и систем: три случая с недостаточностью одной системы (дыхательной) и два с недостаточностью трех органов и систем (почек, дыхательной и сердечно-сосудистой систем). Два из этих пациентов умерли, не смотря на проводимую интенсивную терапию. Один на седьмой день лечения, без подтвержденного сепсиса, второй пациент – на 14 день, с признаками некроза поджелудочной железы и инфицированием некротических масс, проводилась некрэктомия и дренирование забрюшинного пространства (табл. 2).

По результатам микробиологического исследования, ни у одного из пациентов не было зарегистрировано случая развития катетер ассоциированной инфекции. Сроки пребывания в клинике у пациентов из группы с энтеральным питанием составили 12,5 (9–14) дней, а в группе парентерального питания – 15 (11–28) дней. Также пять пациентов, из группы парентерального питания, требовали лечения в условиях палаты интенсивной терапии, в среднем, в течение 10 дней, в то время как ни один пациент из группы энтерального питания не требовал лечения в ПИТ. Таким образом, полученные данные подтверждают то, что энтеральная

**Таблица 2** – Данные пациентов за второй и третий периоды

| Данные                           | Энтеральное питание    | Парентеральное питание                                                      |
|----------------------------------|------------------------|-----------------------------------------------------------------------------|
| SIRS                             | 11 до, 2 после 7 дней  | 12 до, 10 после 7 дней                                                      |
| Внутрибрюшной сепсис             | 0                      | 3                                                                           |
| Недостаточность органов и систем | 0                      | 5                                                                           |
| Оперативные вмешательства        | 1 (цистоектомия)       | 3 (1 цистоектомия, 2 некрэктомии с дренированием забрюшинного пространства) |
| Смертность                       | 0                      | 2 (на 7 и 14 сутки)                                                         |
| Уровень СРБ                      | 82 (от 54 до 138) мг/л | 128 (от 74 до 169) мг/л                                                     |

нутритивная поддержка у пациентов с острым панкреатитом не только возможна, но и имеет положительное влияние на течение и исход заболевания, что согласуется с данными полученными в ходе других исследования [4, 9]. Также, повышение секреторной активности поджелудочной железы может нивелироваться благодаря сопутствующей консервативной терапии и не оказывает негативного воздействия на течение заболевания [10].

#### Выводы

1. При остром панкреатите энтеральное питание тактически значимо. Даже при тошноте имеется возможность его продолжения, при условии снижения объема и параллельном медикаментозном купировании тошноты, тем самым продолжая энергетическую поддержку пациента и поддерживая азотистый баланс.
2. При прочих равных условиях, энтеральное питание снижает необходимость и сроки лечения пациента в условиях ПИТ. В группе пациентов, получавших энтеральное питание, объективно отмечалось снижение необходимости и сроков нахождения пациентов в ПИТ, по сравнению с пациентами, получавшими парентеральное питание.
3. Результаты лечения у пациентов на энтеральном питании значительно лучше, наблюдается снижение частоты развития SIRS, внутрибрюшного сепсиса, недостаточности органов и систем, снижает частоту оперативных вмешательств, тяжесть течения заболевания и смертность. После второго этапа исследования уровень СРБ значительно снизился в группе с энтеральным питанием, в среднем до 82 мг/л, что ниже 120 мг/л – порогового критерия для тяжелого течения панкреатита. Также отмечается снижение баллов по шкале APACHE II ниже 8, что тоже является порогом для тяжелого течения острого панкреатита по критериям Атланты.



4. Не было отмечено никаких существенных изменений в результатах КТ исследования, в независимости от типа питания. Таким образом, можно предположить, что энтеральное питание не имеет достаточно значимого влияния на экзокринную функцию поджелудочной железы, способного вызывает внутрипротоковую гипертензию, которая могла бы негативно сказаться на течении заболевания.
5. Применение энтерального питания у пациентов с острым панкреатитом экономически целесообразно. Энтеральное питание требует меньших финансовых затрат, чем парентеральное и, как минимум, не менее эффективно, также не было выявлено его негативного влияния на течение заболевания. Следует предпочитать данную нутритивную поддержку хотя бы из экономических соображений.
6. Энтеральное питание гораздо легче сбалансировать по составу витаминов и микроэлементов. Как следствие энтеральное питание может быть более полноценным по сравнению с парентеральным.
7. Энтеральное питание имеет положительное влияние на течение острого панкреатита и заслуживает дальнейшего изучения на больших и более однородных выборках.

#### Перспективы дальнейшего исследования.

Перспективным представляется исследование влияния качественного и количественного содержания жиров, в энтеральном питании, на течение острого панкреатита, и подбор оптимального состава питательной смеси.

### References

1. Mazurok VA, Golovkyn AS, Bautyn AE, Gorelov YY, Belykov VL. Zheludochno-kyshechnyy trakt pry krytycheskykh sostoyanyakh: pervyy stradaet, poslednyy, komu udelayayut vnymanye [Gastrointestinal tract in critical conditions: the first suffers, the last to whom attention is given]. *Vestnyk yntensyvnoy terapii*. 2016; 2: 28–36. [Russian]
2. Chen Y-J, Zhuang Y-D, Cai Zh, Zhang Y-N, Guo S-R. Effects of enteral nutrition on pro-inflammatory factors and intestinal barrier function in patients with acute severe pancreatitis. *European journal of inflammation*. 2019; 17: 1–6. DOI: 10.1177/2058739219827212
3. Haltmeier T, Inaba K, Schnüriger B, Siboni S, Benjamin E, Lam L, et al. Factors affecting the caloric and protein intake over time in critically ill trauma patients. *Journal of Surgical Research*. 2018 Jun; 226: 64–71. DOI: 10.1016/j.jss.2018.01.022
4. Schörghuber M, Fruhwald S. Effects of enteral nutrition on gastrointestinal function in patients who are critically ill. *The Lancet, gastroenterology and hepatology*. 2018 Apr; 3(4): 281–287. PMID: 29533200. DOI: 10.1016/S2468-1253(18)30036-0
5. Sorokina OYu. Organoprotektivna korektsiya porushen energetychnogo obminu u khvorykh iz tyazhkoyu termichnoyu travmoyu [Organoprotective correction of energy metabolism disorders in patients with severe thermal trauma]. *Medychni perspektyvy*. 2010; XV(3): 44–8. [Ukrainian]
6. Fronchko VP, Semytsky YaV, Fedorchuk OT, Melnyk RV. Analiz perebigu travmatychnoyi khvorozy u khvorykh z torakalnomy poshkodzhennyyamy [Analysis of the course of traumatic disease in patients with thoracic lesions]. *Materialy naukovo-praktychnoyi konferentsiyi z mizhnarodnoyu uchastyu "Aktualni pytannya anesteziologiyi ta intensyvnoyi terapiyi", IV Galytski anesteziologichni chytannya. Ternopil 15–16 lyutogo 2018*. 2018: 100–2. [Ukrainian]
7. Binod Balakrishnan KT, Flynn-O'Brien PM, Simpson MD, Hanson SJ. Enteral nutrition initiation in children admitted to pediatric intensive care units, after traumatic brain injury. *Neurocritical Care February*. 2019; 30(1): 193–200. doi: 10.1007/s12028-018-0597-6
8. Pavlov OO, Myronova NV. Aktualni pytannya rozrakhunku vykhidnogo nutrytyvnogo statusu patsiyentiv pry rozshyrenykh operatyvnykh vtruchannyakh v abdominalniy khirurgiyi [Topical issues of calculating the initial nutritional status of patients with advanced surgery in abdominal surgery]. *Medytsyna nevidkladnykh staniv*. 2016; 7: 132–6. [Ukrainian] doi: 10.22141/2224-0586.7.78.2016.86107
9. Dronov OI. Kuchynska IA, Areshnikov DB, Zadorozhna KO. Osoblyvosti provedennya nutrytyvnoyi pidtrymky u patsiyentiv iz tyazhkym gostrym nekrotychnym pankreatytom [Features of nutritional support in patients with severe acute necrotic pancreatitis]. *Medytsyna nevidkladnykh staniv*. 2015; 1(64): 121–6. [Ukrainian]
10. Chuklin SM, Chuklin SS, Shershen GV, Popyk PM. Formula enternalnogo kharchuvannya u khvorykh na tyazhkyi gostryi pankreatyt [The formula of enteral nutrition in patients with severe acute pancreatitis]. *Medytsyna nevidkladnykh staniv*. 2018; 8(95): 37–44. [Ukrainian] doi: 10.22141/2224-0586.8.95.2018.155153

УДК 616.37-002036.11: 615.874-036.8

### ПОРІВНЯННЯ ЕФЕКТИВНОСТІ ЕНТЕРАЛЬНОГО

### І ПАРЕНТЕРАЛЬНОГО ХАРЧУВАННЯ У ПАЦІЄНТІВ З ГОСТРИМ ПАНКРЕАТИТОМ

Ханько Є. В., Волченко І. В.

**Резюме.** Однією з основних причин смерті у пацієнтів з гострим панкреатитом, є розвиток імунно-запальної відповіді на інфікований панкреонекроз. Ряд досліджень показав зниження тяжкості і частоти

розвитку септичних ускладнень, у пацієнтів на ентеральному харчуванні, після важких механічних і термічних травм, після об'ємних оперативних втручань, також ентеральне харчування дозволяє зберігати та підтримувати бар'єрну функцію кишечника, що запобігає транслокації мікрофлори. Виходячи з вищесказаного, можна припустити, що ентеральне харчування матиме позитивний ефект на перебіг гострого панкреатиту.

**Мета дослідження** – визначення доцільності ентерального харчування у пацієнтів з гострим панкреатитом, роль харчування в результаті лікування і розвитку, асоційованих з даним захворюванням, ускладнень. У даному дослідженні проведено аналіз лікування 35 пацієнтів з гострим панкреатитом, які отримували ентеральне або парентеральну нутритивну підтримку.

Пацієнти були розділені на дві групи, в групу, що одержувала ентеральне харчування, було зараховано 18 пацієнтів, в групу з парентеральною нутритивною підтримкою – 17. Групи були порівнянні за статтю та віком, для підвищення точності роботи, під час статистичної обробки використовувалися U-критерій Манна-Уїтні для непараметричних даних та поправка Ейтса для параметричних даних. Дослідження було розділено на три основних етапи. Перший етап: від моменту надходження до 48 годин. У цей період встановлювалася етіологія захворювання, проводилася оцінка за шкалами Глазго і APACHE II, вимірювався рівень С-реактивного білка, важкі пацієнти так само були оцінені по КТ шкалою Бальтазара. Другий етап: семиденний період лікування з нутритивною підтримкою, парентеральною або ентеральною, згідно рандомізації для своєї групи. По завершенню цього періоду пацієнти знову були оцінені за способом як в першому етапі. Третій етап: проміжок часу після 7 денного етапу і до моменту виписки. Обидва типи харчування були підібрані так, щоб могли задовольняти добові потреби в азоті і калоріях. Електролітний баланс досягався за допомогою внутрішньовенних інфузій.

У пацієнтів отримували ентеральне харчування відзначалася позитивна динаміка в змінах за шкалами Глазго та APACHE II, динаміці С-реактивного білка, в порівнянні з пацієнтами на парентеральному харчуванні. Також відзначалося зниження термінів госпіталізації, частоти розвитку інтраабдомінального сепсису, недостатності органів та систем, та, як наслідок, смертності пацієнтів.

Таким чином, ентеральне харчування, в порівнянні з парентеральним, дозволило досягти кращих результатів лікування, знизити смертність, частоту розвитку SIRS та перитоніту у пацієнтів з гострим панкреатитом. Раннє ентеральне харчування показало себе важливою частиною в комплексному лікуванні пацієнтів з гострим панкреатитом.

**Ключові слова:** гострий панкреатит, ентеральне харчування, парентеральне харчування, нутритивна підтримка.

UDC 616.37-002036.11: 615.874-036.8

# **Comparison of the Effectiveness of Enteral and Parenteral Nutrition in Patients with Acute Pancreatitis** **Khanko Ye., Volchenko I.**

**Abstract.** One of the main causes of death in patients with acute pancreatitis is the development of the immuno-inflammatory response to infected pancreatic necrosis. A number of studies have shown a decrease in the severity and incidence of septic complications in patients on enteral nutrition, after severe mechanical and thermal injuries, after extensive surgical interventions. It also allows maintaining the intestinal barrier function, which prevents the translation of microflora. Based on the foregoing, it can be assumed that enteral nutrition will have a positive effect on the course of acute pancreatitis.

*The purpose of this study* was to determine the feasibility of enteral nutrition in patients with acute pancreatitis, the role of nutrition in the outcome of treatment and development of complications associated with this disease.

*Material and methods.* This study analyzed the treatment of 35 patients with acute pancreatitis who received enteral or parenteral nutritional support. Patients were divided into two groups. The enteral nutrition group included 18 patients, and the group with parenteral nutritional support had 17 patients. The groups were comparable by sex and age to improve accuracy. The Mann U-test was used during statistical processing for nonparametric data and Yates correction – for parametric data.

*Results and discussion.* The study was divided into three main stages. The first stage: from the moment of reception to 48 hours. During this period, the etiology of the disease was established, Glasgow and APACHE II scores were evaluated, C-reactive protein levels were measured, and severe patients were also evaluated on a Balthazar Severily Index CT scale. The second stage: a seven-day treatment period with nutritional support, parenteral or enteral, according to the randomization for each group. At the end of this period, the patients were

again evaluated by the same method as in the first stage. The third stage: the period of time after the 7<sup>th</sup> day stage and until discharge. Both types of food were selected so that they could satisfy the daily requirements for nitrogen and calories. Electrolyte balance was achieved by intravenous infusion.

There was a positive dynamics in the changes on the Glasgow and APACHE II scales, the dynamics of C-reactive protein in patients receiving enteral nutrition compared with patients on parenteral nutrition. There was also a decrease in the duration of hospitalization, the incidence of intra-abdominal sepsis, insufficiency of organs and systems, and, as a consequence, mortality of patients.

*Conclusion.* Thus, enteral nutrition, compared with parenteral nutrition, allowed achieving better treatment results, reducing mortality, the incidence of systemic inflammatory response syndrome and peritonitis in patients with acute pancreatitis. Early enteral nutrition has proven to be an important part in the comprehensive treatment of patients with acute pancreatitis.

**Keywords:** acute pancreatitis, enteral nutrition, parenteral nutrition, nutritional support.

*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 06.06.2019 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs04.05.222

УДК 616-001.-031.14-056.257-078:577.75.8

Хижняк К. А.<sup>1,2</sup>, Волкова Ю. В.<sup>1</sup>, Шарлай К. Ю.<sup>1</sup>

## ДИНАМІКА МАРКЕРІВ ФУНКЦІОНАЛЬНОГО СТАНУ ЕРИТРОЦИТІВ ЯК РЕАКЦІЯ ХВОРИХ З ХІРУРГІЧНОЮ ПАТОЛОГІЄЮ АОРТИ НА ПРОВЕДЕНЕ ОПЕРАТИВНЕ ВТРУЧАННЯ З ВИКОРИСТАННЯМ ШТУЧНОГО КРОВООБІГУ

<sup>1</sup>Харківський національний медичний університет, Україна

<sup>2</sup>Національний інститут серцево-судинної хірургії імені М. М. Амосова НАМН України,  
Київ, Україна

beastdoctor24@gmail.com

Розробка раціональних методик інтраопераційного захисту головного мозку є вкрай актуальним питанням в кардіоанестезіології, рішення якого буде сприяти зниження частоти розвитку церебральних порушень.

Мета роботи – аналіз динаміки маркерів функціонального стану еритроцитів як реакція хворих з хірургічною патологією аорти на проведені оперативне втручання з використанням штучного кровообігу.

Проведено дослідження 118 хворих з хірургічною патологією аорти. Пацієнти були розподілені на 2 групи за принципом застосування в складі інтенсивної терапії додаткових речовин, у групу I увійшли 46 пацієнтів, яким додатково до алгоритму інтенсивної терапії було призначено розчин меглюміна натрію сукцинат (реамберін), у групу II – 46 пацієнтів, яким додатково до алгоритму інтенсивної терапії було призначено розчин D-фруктозо-1,6-дифосфат натрієвої солі гідрату (езофосфіна).

Перед оперативним втручанням у хворих з хірургічною патологією аорти визначали в'язкість плазми, індекс агрегації еритроцитів і індекс деформації еритроцитів, а також досліджували морфометричні і функціональні властивості еритроцитів: кількість еритроцитів, концентрацію гемоглобіну, гематокрит, рівень гемолізу, середній об'єм еритроциту, середній вміст гемоглобіну в окремому еритроциті, середню концентрацію гемоглобіну в еритроциті, ширину розподілу еритроцитів за об'ємом, а також цитоархітектоніку еритроцитів з визначенням індексів. Аналіз динаміки показників здійснювали у трьох точках контролю – у день перед операцією, через 12 годин після операції і на 3-ю добу перебування у стаціонарі.

Показник концентрації Hb-вільного у пацієнтів групи II в порівнянні з групами K і I робить призначення розчину D-фруктозо-1,6-дифосфат натрієвої

солі гідрату додатково до основного протоколу лікування хворих з хірургічною патологією аорти патогенетично обумовленим, сприяє підвищенню гемолітичної стійкості еритроцитів і кращому відновленню стану еритроцитів.

**Ключові слова:** маркери функціонального стану еритроцитів, хірургічна патологія аорти, оперативне втручання, штучний кровообіг.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Робота виконана в межах НДР кафедри медицини невідкладних станів, анестезіології та інтенсивної терапії ХНМУ «Вибір методів знеболення та інтенсивної терапії у пацієнтів з синдромом системної запальної відповіді», № держ. реєстрації 0116U005232.

**Вступ.** Відомо, що операції зі штучним кровообігом (ШК), при яких існує тривалий контакт крові з біосумісними, але сторонніми поверхнями, що супроводжуються деструкцією тромбоцитів і білків. Деформованість еритроцитів в цих умовах знижується вже через 30 хвилин роботи апарату ШК. При цьому зниження деформованості еритроцитів у оперованих хворих більше, ніж на 20% від початкового значення, супроводжується підвищенням частоти дисфункції печінки, нирок і серця після операції [1].

Горизонтальне положення хворого і дія загальної анестезії призводять до уповільнення кровотоку на 50%, створюючи умови для максимальної прояви гемореологічних розладів [2]. Тому, з точки зору прогнозу розвитку післяопераційних ускладнень, в найбільш несприятливій ситуації будуть хворі, у яких оперативне втручання здійснюється на тлі вже наявних гемореологічних порушень [3].

Відомо, що трансмембранний транспорт кисню – фундаментальний процес в житті аеробних організмів. Кисень транспортується від легенів до



тканин кровоносною системою. Одним з головних елементів цієї транспортної системи є еритроцит. Червоні кров'яні тільця (еритроцити) – найчисленніші з формених елементів. Зрілі еритроцити не містять ядра і мають характерну форму двояковогнутих дисків [4, 5]. В еритроцитах міститься білок, що містить залізо – гемоглобін, який забезпечує головну функцію еритроцитів – транспорт газів, в першу чергу – кисню. Саме гемоглобін надає крові характерну червоне забарвлення. У легенях гемоглобін зв'язує кисень, перетворюючись на оксигемоглобін, він має світло-червоний колір. У тканинах кисень звільняється з зв'язку, знову утворюється гемоглобін, і кров темніє. Крім кисню, гемоглобін у формі карбогемоглобіну переносить з тканин в легені і невелику кількість вуглекислого газу [6, 7].

Оксигенація клітин і тканин організму в значній мірі залежить не тільки від здатності гемоглобіну зв'язувати і вивільняти кисень, але також і від реологічних властивостей крові, які багато в чому визначаються здатністю еритроцитів до деформації та об'єднання в агрегати, оскільки їх функції здійснюються через вільну поверхню мембран [8].

Відомо, що еритроцити забезпечують дихання тканин. Близько 97% від загальної маси еритроцита складає гемоглобін. Проходячи через легені, кров збагачується киснем саме за рахунок гемоглобіну, іонна структура якого утворює неміцний зв'язок з молекулою кисню. У тканинах гемоглобін залишає необхідний для дихання газ, замінюючи його вже відпрацьованим вуглекислим газом, і відносить назад до легеневої альвеол. Виведення гемоглобіном вуглекислоти дозволяє знижувати рівень кислотності в організмі, тим самим, підтримуючи рівновагу pH і виконуючи функцію регулятора [9, 10].

Саме тому питання оптимізації анестезіологічного забезпечення у пацієнтів з хірургічною корекцією патології аорти залишається відкритим, актуальними. Отже, розробка раціональних методик перед-, інтра- і післяопераційної захисту головного мозку є вкрай актуальним питанням в кардіоанестезіології, рішення якого буде сприяти зниженню частоти розвитку церебральних порушень [11, 12].

**Метою роботи** був аналіз динаміки маркерів функціонального стану еритроцитів як реакція хворих з хірургічною патологією аорти на проведені оперативне втручання з використанням штучного кровообігу.

**Матеріал і методи дослідження.** В основі даного дослідження лежить аналіз результатів дослідження у 118 хворих з хірургічною патологією аорти (ХПА) терміном від 1-ї доби до 1 місяця з моменту проведення оперативного втручання, що знаходилися на лікуванні на базі відділення хірургічного лікування патології аорти Національного ін-

ституту серцево-судинної хірургії імені М. М. Амосова НАМН України в період 2015–2018 рр.

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.

Пацієнти були розподілені на 2 групи за принципом застосування в складі інтенсивної терапії (ІТ) додаткових речовин, що за своїми заявленими властивостями можуть впливати на стан післяопераційної когнітивної функції (ПКД).

У групу I увійшли 46 пацієнтів, яким додатково до алгоритму ІТ було призначено розчин меглюміна натрію сукцинат (реамберін) внутрішньовенно крапельно із швидкістю 90 крапель за хвилину безпосередньо перед початком перфузії і на 30-й хвилині штучного кровообігу по 200 мл 1,5% розчину (N-метілглюкамін (меглюмін)) – 8,725 г, бурштинова кислота – 5,28 г.

В групу II увійшли 46 пацієнтів, яким додатково до алгоритму ІТ було призначено розчин D-фруктозо-1,6-дифосфат натрієвої солі гідрату (езофосфіна) внутрішньовенно крапельно із швидкістю 10 мл за хвилину безпосередньо перед початком перфузії і на 30-й хвилині штучного кровообігу по 5 г у розведенні 50 мл розчинника.

Контрольну групу склали 26 пацієнтів, які мали хірургічну патологію аорти, за всіма критеріями співпадали із пацієнтами груп I і II, але не мали в складі ІТ додаткового призначення речовин з метою профілактики ПКД.

З метою контролю рандомізації і виключення впливу коморбідних факторів на стан еритроцитів перед оперативним втручанням у хворих з ХПА, які склали групи K, I і II, ми визначали в'язкість плазми, IAE і IDE.

У пацієнтів з ХПА ми досліджували морфометричні і функціональні властивості еритроцитів з метою визначення впливу додаткового призначення до основного протоколу фармацевтичних речовин з метою профілактики церебральних ускладнень у післяопераційному періоді, насамперед ПКД.

Визначали насамперед кількість еритроцитів, концентрацію гемоглобіну, гематокрит, рівень гемолізу, середній об'єм еритроциту, середній вміст гемоглобіну в окремому еритроциті, середню концентрацію гемоглобіну в еритроциті, ширину розподілу еритроцитів за об'ємом, а також цитоархітекτονіку еритроцитів з визначенням індексів. Аналіз

динаміки морфометричних і функціональних властивостей еритроцитів ми здійснювали у трьох точках контролю – у день перед операцією, через 12 годин після операції і на 3-ю добу перебування у стаціонарі. Вибір саме цих контрольних моментів був обумовлений фармакодинамікою застосованих нами додаткових лікувальних заходів, а саме впливом на адаптацію організму пацієнтів, в тому числі метаболізму головного мозку, до умов ШК і деформаційного еритроцитарного стресу.

Для можливості використання критерія Стюдента обчислювали критерій Фішера-Снедекора – відношення більшої дисперсії до меншої. Для визначення наявності зв'язку та тісноти цього зв'язку між окремими подіями застосовано визначення величини коефіцієнта лінійної кореляції Пірсона.

**Результати дослідження.** Були визначені в'язкість плазми, ІАЕ і ІДЕ (табл. 1).

**Таблиця 1** – Показники гемореології в групах К, І і ІІ у хворих з ХПА за день до операції

| Показники гемореології |                     | Група К<br>n = 26 | Група І<br>n = 46 | Група ІІ<br>n = 46 |
|------------------------|---------------------|-------------------|-------------------|--------------------|
| В'язкість крові, мПа·с | 20 с <sup>-1</sup>  | 4,19±0,03         | 4,16±0,06         | 4,18±0,04          |
|                        | 100 с <sup>-1</sup> | 3,67±0,04         | 3,64±0,07         | 3,66±0,03          |
|                        | 200 с <sup>-1</sup> | 3,48±0,12         | 3,51±0,10         | 3,49±0,10          |
| ІАЕ, у.о.              |                     | 1,12±0,03         | 1,13±0,02         | 1,12±0,04          |
| ІДЕ, у.о.              |                     | 1,04±0,01         | 1,04±0,02         | 1,04±0,01          |
| НСТ, %                 |                     | 38,2 ± 3,1        | 37,6 ± 5,1        | 37,9 ± 3,9         |

**Примітка:** p > 0,05.

При порівнянні даних, приведених в таблиці 1, можна стверджувати, що перед операцією проведений нами статистичний аналіз реологічних властивостей крові пацієнтів, що складали групи К, І і ІІ, насамперед гематокрит, в'язкість крові, індекс агрегації еритроцитів і індекс деформації еритроцитів не мали вірогідних відмінностей, тобто передопераційний стан організму і його вплив на функціонування еритроцитів і їх можлива реакція на гемоліз знаходилися в однакових умовах, в тому числі перед проведення ШК.

Для визначення впливу хірургічного лікування і анестезії з використанням ШК на динаміку морфометричних і функціональних властивостей еритроцитів у досліджуваних хворих за рівень порівняння ми приймали середній їх показник між групами К, І і ІІ за день до проведення операції (табл. 2).

При порівнянні даних, приведених в таблиці 2, можна стверджувати, що перед операцією проведений нами статистичний аналіз морфометричних і функціональних властивостей еритроцитів пацієнтів, що складали групи К, І і ІІ, насамперед кількість еритроцитів, концентрація гемоглобіну, гематокрит, рівень гемолізу, середній об'єм еритроциту, серед-

**Таблиця 2** – Показники морфометричних і функціональних властивостей еритроцитів в групах К, І і ІІ у хворих з ХПА за день до операції

| Гемоглобін, г/л                | Група К<br>n = 26 | Група І<br>n = 46 | Група ІІ<br>n = 46 | Середній стартовий рівень |
|--------------------------------|-------------------|-------------------|--------------------|---------------------------|
| Еритроцити, × 10 <sup>12</sup> | 4,58±0,43         | 4,42±0,54         | 4,17±0,53          | 4,39±0,51                 |
| Гематокрит, %                  | 38,2±3,1          | 37,6±5,1          | 37,9±3,9           | 37,9±4,1                  |
| Гемоглобін, г/л                | 13-4,2±11,2       | 136,1±9,4         | 137,6±7,9          | 135,9±9,5                 |
| Вільний гемоглобін, мг/дл      | 11,26±±1,92       | 12,61±±2,08       | 12,39±±1,89        | 12,08±2,01                |
| MCV, мкм                       | 88,2±4,1          | 88,6±3,8          | 88,1±4,2           | 88,3±4,1                  |
| MCH, пг                        | 29,2±1,2          | 28,9±1,6          | 29,3±1,1           | 29,1±1,3                  |
| MCHC, %                        | 33,2±0,7          | 33,4±0,9          | 33,9±0,8           | 33,5±0,8                  |
| RDW, %                         | 13,2±1,1          | 13,4±0,7          | 13,3±0,9           | 13,3±0,9                  |
| Дискоцити, %                   | 75,6±1,12         | 76,4±1,04         | 74,8±1,14          | 75,6±1,1                  |
| Зворотні дискоцити, %          | 15,6±0,62         | 14,1±0,92         | 16,1±0,74          | 15,3±0,76                 |
| Незворотні дискоцити, %        | 8,8±0,47          | 9,5±1,1           | 9,1±0,62           | 9,1±0,73                  |
| ІТ, %                          | 0,39±0,04         | 0,38±0,07         | 0,38±0,04          | 0,38±0,05                 |
| ІОТ, %                         | 0,26±0,02         | 0,26±0,07         | 0,26±0,06          | 0,26±0,05                 |
| ІНТ, %                         | 0,13±0,04         | 0,14±0,02         | 0,13±0,06          | 0,13±0,04                 |

**Примітка:** p > 0,05.

ній вміст гемоглобіну в окремому еритроциті, середня концентрація гемоглобіну в еритроциті, ширина розподілу еритроцитів за об'ємом, а також цитоархітектоніка еритроцитів з визначенням індексів, що характеризують їх здатність до трансформації, свідчить на користь відсутності вірогідних відмінностей між групами пацієнтів з ХПА, тобто їх ідентичної спроможності реагування на анестезію з використанням ШК під час проведення оперативного втручання.

Динаміка концентрації гемоглобіну у досліджуваних пацієнтів представлена на **рисунку 1**, в **таблиці 3**.

При проведенні статистичного аналізу вмісту RBC у обстежених хворих було визначено, що в групі К, де пацієнти в періопераційному періоді отримували препарати для анестезії і інтенсивної терапії відповідно до існуючого загального протоколу, і в групах І і ІІ, де пацієнтам було призначено додатково препарати з метою попередження розвитку ПКД, відповідно до вихідного рівня RBC за день до операції через 12 годин після оперативного втручання із використанням ШК їх цифри вірогідно (p<0,05) були меншими у всіх трьох групах

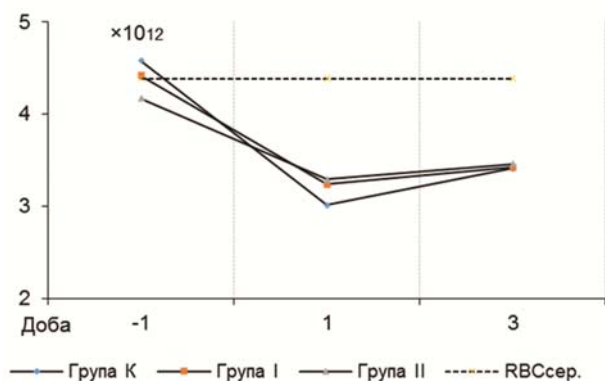


Рис. 1. Динаміка RBC у хворих груп К, І і ІІ з ХПА

Таблиця 3 – Динаміка морфометричних і функціональних властивостей еритроцитів у хворих груп К, І і ІІ з ХПА

| Групи                                                              | Строки обстеження, доба  |                            |                  |
|--------------------------------------------------------------------|--------------------------|----------------------------|------------------|
|                                                                    | День перед операцією, -1 | 12 годин після операції, 1 | 3                |
| Еритроцити, $\times 10^{12}$ ( $4,39 \pm 0,51$ – стартовий рівень) |                          |                            |                  |
| Група К                                                            | $4,58 \pm 0,43$          | $3,01 \pm 0,29^*$          | $3,41 \pm 0,44$  |
| Група І                                                            | $4,42 \pm 0,54$          | $3,24 \pm 0,32^*$          | $3,42 \pm 0,61$  |
| Група ІІ                                                           | $4,17 \pm 0,53$          | $3,29 \pm 0,36^*$          | $3,46 \pm 0,38$  |
| Гемоглобін, г/л ( $135,9 \pm 9,5$ – стартовий рівень)              |                          |                            |                  |
| Група К                                                            | $134,2 \pm 11,2$         | $95,9 \pm 10,2^*$          | $128,1 \pm 12,4$ |
| Група І                                                            | $136,1 \pm 9,4$          | $98,4 \pm 13,9^*$          | $124,2 \pm 6,8$  |
| Група ІІ                                                           | $137,6 \pm 7,9$          | $101,1 \pm 12,7^*$         | $127,7 \pm 8,2$  |
| Гематокрит, % ( $38,2 \pm 3,1$ – стартовий рівень)                 |                          |                            |                  |
| Група К                                                            | $38,2 \pm 3,1$           | $27,5 \pm 3,6^*$           | $34,6 \pm 4,1$   |
| Група І                                                            | $37,6 \pm 5,1$           | $28,4 \pm 4,7^*$           | $32,1 \pm 5,3$   |
| Група ІІ                                                           | $37,9 \pm 3,9$           | $28,2 \pm 3,9^*$           | $32,4 \pm 3,8$   |
| Вільний гемоглобін, мг/дл ( $12,08 \pm 2,01$ – стартовий рівень)   |                          |                            |                  |
| Група К                                                            | $11,26 \pm 1,92$         | $49,17 \pm 6,04^*$         | $21,54 \pm 7,31$ |
| Група І                                                            | $12,61 \pm 2,08$         | $46,49 \pm 4,26^*$         | $19,72 \pm 5,01$ |
| Група ІІ                                                           | $12,39 \pm 1,89$         | $29,09 \pm 6,22^*$         | $14,04 \pm 3,26$ |

Примітка: \*  $p < 0,05$ .

хворих. При цьому у пацієнтів групи К через 12 годин після оперативного втручання кількість RBC складала  $3,01 \pm 0,29 \times 10^{12}$ , що було 31,4% менш ніж вихідний рівень, в групі І і ІІ –  $3,24 \pm 0,32 \times 10^{12}$  і  $3,29 \pm 0,36 \times 10^{12}$ , що було на 26,2% і 25% менш ніж стартові показники. Це свідчить на безумовну користь від призначення додаткових речовин з механізмом дії, що впливає на обмін кисню в організмі, насамперед на реактивну кількість еритроцитів через 12 годин після оперативного втручання у пацієнтів з ХПА в умовах ШК.

Незважаючи на те, що кількість RBC вірогідно не відрізнялася в цю точку контролю між групами

К, І і ІІ, відсоткова різниця між стартовими цифрами більш адекватною була визначена у хворих групи ІІ, де з метою профілактики можливої ПКД ми призначали призначали розчин D-фруктозо-1,6-дифосфат натрієвої солі гідрату (езофосфіна) внутрішньовенно крапельно із швидкістю 10 мл за хвилину безпосередньо перед початком перфузії і на 30-й хвилині штучного кровообігу по 5 г у розведенні 50 мл розчинника.

Надалі на 3-ю добу перебування у стаціонарі кількість еритроцитів в крові дещо збільшилася у всіх досліджуваних хворих і складала  $3,41 \pm 0,44 \times 10^{12}$ ,  $3,42 \pm 0,61 \times 10^{12}$  і  $3,46 \pm 0,38 \times 10^{12}$  в групах К, І і ІІ, що було менш ніж стартові значення на 22%, 22% і 21,2% відповідно.

Отже можна відзначити, що, незважаючи на схожу динаміку відновлення кількості еритроцитів в крові у всіх хворих з ХПА на 3-ю добу лікування, найгірша реакція на деформаційний стрес була відзначена у пацієнтів групи К через 12 годин після оперативного втручання. Цей факт може заглибити рівень гіпоксії у пацієнтів, що може впливати на реакцію головного мозку з відповідними клінічними проявами.

Динаміка рівня Ht в крові у всіх досліджуваних пацієнтів представлена в таблиці 3, на рисунку 2.

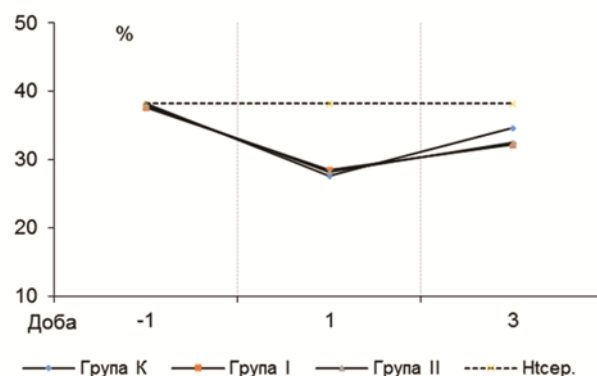


Рис. 2. Динаміка Ht у хворих груп К, І і ІІ з ХПА

При проведенні статистичного аналізу рівня Ht у обстежених хворих було визначено, що в групах К, І і ІІ відповідно до вихідного рівня концентрації Ht за день до операції і через 12 годин після оперативного втручання із використанням ШК його цифри вірогідно ( $p < 0,05$ ) були меншими у всіх трьох групах хворих

При цьому у пацієнтів групи К через 12 годин після оперативного втручання Ht складав  $27,5 \pm 3,6\%$ , що було 28% менш ніж вихідний рівень, в групі І і ІІ –  $28,4 \pm 4,7\%$  і  $28,2 \pm 3,9\%$ , що було на 25% менш ніж стартові показники. Враховуючи, що різниці показника Ht між групами в цю точку контролю

практично не спостерігалось, можна стверджувати про схожі умови перебування хворих під час оперативного втручання з використанням ШК. Ідентично синхронним було і відновлення цифр Ht к 3-й добі перебування у стаціонарі, що відповідно складало  $34,6 \pm 4,1\%$ ,  $32,1 \pm 5,3\%$  і  $32,4 \pm 3,8\%$  в групах К, І і ІІ, перевищувало стартовий рівень на 13-15% і свідчило про неускладнений післяопераційний період.

Динаміка рівня Нв в крові у всіх досліджуваних пацієнтів представлена в **таблиці 3**, на **рисунку 3**.

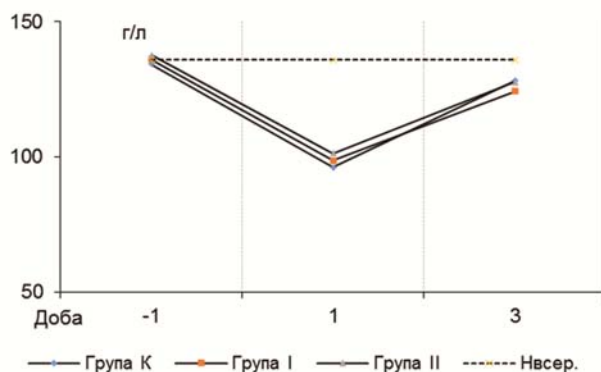


Рис. 3. Динаміка Нв у хворих груп К, І і ІІ з ХПА

При проведенні статистичного аналізу вмісту Нв у обстежених хворих було визначено, що в групі К, де пацієнти в періопераційному періоді отримували препарати для анестезії і інтенсивної терапії відповідно до існуючого загального протоколу, і в групах І і ІІ, де пацієнтам було призначено додатково препарати з метою попередження розвитку ПКД, відповідно до вихідного рівня концентрації Нв за день до операції і через 12 годин після оперативного втручання із використанням ШК її цифри вірогідно ( $p < 0,05$ ) були меншими у всіх трьох групах хворих. При цьому у пацієнтів групи К через 12 годин після оперативного втручання концентрація Нв складала  $95,9 \pm 10,2$  г/л, що було 29% менш ніж вихідний рівень, в групі І і ІІ –  $98,4 \pm 13,9$  г/л і  $101,1 \pm 12,7$  г/л, що було на 27% і 25% менш ніж стартові показники.

Враховуючи факт перенесення деформаційного стресу еритроцитів, обумовленого механічним впливом апарату ШК, зменшення концентрації Нв в крові через 12 годин після оперативного втручання у пацієнтів з ХПА пов'язано з виникненням гемолізу. Стосовно концентрації загального Нв можна стверджувати, що загальна реакція організму на застосування ШК під час операції була майже однаковою у всіх трьох групах у пацієнтів з ХПА, декілька більш вираженою в групі К в порівнянні з групами І і ІІ без вірогідної різниці між групами. Од-

нак стосовно якісного пошкодження еритроциту можна стверджувати лише по концентрації саме вільного Нв в крові, концентрація якого прямо пропорційно залежить від ступеня гемолізу еритроцитів.

Динаміка цифр вільного Нв представлена в **таблиці 3**, на **рисунку 4**. При проведенні статистичного аналізу вмісту Нв-вільного у обстежених хворих було визначено, що в групі К, де пацієнти в періопераційному періоді отримували препарати для анестезії і інтенсивної терапії відповідно до існуючого загального протоколу, і в групах І і ІІ, де пацієнтам було призначено додатково препарати з метою попередження розвитку ПКД, відповідно до вихідного рівня концентрації Нв-вільного за день до операції і через 12 годин після оперативного втручання із використанням ШК його цифри вірогідно ( $p < 0,05$ ) були меншими у всіх трьох групах хворих.

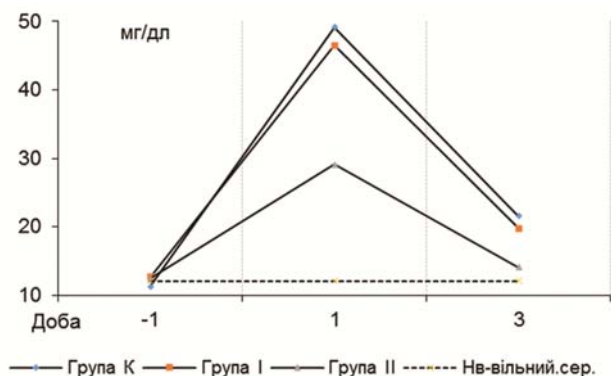


Рис. 4. Динаміка Нв-вільного у хворих груп К, І і ІІ з ХПА

При цьому у пацієнтів групи К через 12 годин після оперативного втручання концентрація Нв-вільного складала  $49,17 \pm 6,04$  мг/дл, що було в 4 рази вірогідно ( $p < 0,05$ ) вище стартових цифр. В хворих групи І в цю точку контролю цифри Нв-вільного були  $46,49 \pm 4,26$  мг/дл, що також перевищувало вірогідно ( $p < 0,05$ ) вихідний рівень майже у 4 рази. В свою чергу, у пацієнтів групи ІІ концентрація Нв-вільного через 12 годин після проведення оперативного втручання в умовах загальної анестезії із застосуванням ШК складала  $29,09 \pm 6,22$  мг/дл, що вірогідно ( $p < 0,05$ ) у 2,5 рази перевищувало вихідний рівень його показника і вірогідно ( $p < 0,05$ ) було меншим від цифр Нв-вільного в групах К і І.

**Обговорення отриманих результатів.** Враховуючи визначені вірогідні ( $p < 0,05$ ) відмінності цифр Нв-вільного у хворих всіх трьох груп від стартового показника і наявність вірогідного ( $p < 0,05$ ) зниження вмісту Нв-вільного в крові у пацієнтів групи ІІ по відношенню до груп К і І, можна припустити залежність цих відмінностей саме від реалізації механізму реагування хворих на деформаційний стрес,



обумовлений використанням ШК (яке проводилося в однакових умовах всім хворим). Іншими словами можна відзначити, що у пацієнтів групи III, де з метою профілактики можливої ПҚД ми призначали розчин D-фруктозо-1,6-дифосфат натрієвої солі гідрату (езофосфіна) внутрішньовенно крапельно із швидкістю 10 мл за хвилину безпосередньо перед початком перфузії і на 30-й хвилині штучного кровообігу по 5 г у розведенні 50 мл розчинника, мембрани еритроцитів було вірогідно більш стійкими, тобто мали переважно більшу резистентність щодо механічних впливів і більшу стійкість при перфузії.

При порівнянні концентрації Нв-вільного у досліджуваних пацієнтів на 3-ю добу перебування у стаціонарі, динаміка відновлення вмісту його цифр в крові співпадала з реакцією організму на операційний стрес в умовах ШК. Так у пацієнтів групи К на 3-й день лікування цифри Нв-вільного в крові склали  $21,54 \pm 7,31$  мг/дл, що було вище ніж вихідні показники в 1,7 рази, однак вірогідної відмінності відзначено при цьому не було, що обумовлене великим розбігом значень у варіаційному ряді хворих.

У групі І концентрація Нв-вільного на 3-й день перебування пацієнтів в стаціонарі складала  $19,72 \pm 5,01$  мг/дл, що було в 1,7 раза вище ніж стартовий рівень без вірогідної відмінності між ними.

Слід відмітити схожість цифр і динаміку показника Нв-вільного у хворих груп К і І, що виключає значущість впливу додаткового до основного періопераційного протоколу лікування меглюміна натрію сукцинату в групі І на резистентність мембран еритроцитів до деформаційного стресу.

У свою чергу, у хворих групи ІІ на 3-й день спостереження концентрація Нв-вільного в крові складала  $14,04 \pm 3,26$  мг/дл, що було лише на 16% вищим від вихідного рівня, на 40% менш ніж цифри Нв-вільного в групі І і на 50% в групі К.

**Висновки.** Отже динаміка показника концентрації Нв-вільного у пацієнтів групи ІІ в порівнянні з групами К і І робить призначення розчину D-фруктозо-1,6-дифосфат натрієвої солі гідрату додатково до основного протоколу лікування хворих з ХПА патогенетично обумовленим, сприяє підвищенню гемолітичної стійкості еритроцитів, можливо завдяки підвищенню еластичності їх мембрани, і сприяє кращому відновленню стану еритроцитів, в тому числі стану кисневого балансу в цілому.

**Перспективи подальшого дослідження.** У майбутньому планується провести аналіз динаміки результатів нейропсихологічного тестування як реакції хворих з хірургічною патологією аорти на проведення оперативне втручання з використанням ШК.

## References

1. Kadoi Y, Goto F. Sevoflurane anesthesia did not affect postoperative cognitive dysfunction in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery. *Journal of Anesthesiology*. 2007; 21(3): 330-5. PMID: 17680184. DOI: 10.1007/s00540-007-0537-7
2. Isaev SV, Likhvantsev VV, Kichin VV. Vliyaniye perioperatsionnykh faktorov i vybora metoda anestezii na chastotu kognitivnykh rasstroystv v posleoperatsionnyy period [The influence of perioperative factors and the choice of anesthesia method on the frequency of cognitive disorders in the postoperative period]. *Vestnik intensivnoy terapii*. 2004; 3: 67-9. [Russian]
3. Loepke AK, Soriano SG. An assessment of the effects of general anesthetics on developing brain structure and neurocognitive function. *Anesthesia & Analgesia*. 2008; 106(6): 1681-707. PMID: 18499597. DOI: 10.1213/ane.0b013e318167ad77
4. Rasmussen LS, Jonson T, Kuipers HM, Kristensen D, Siersma VD, Vila P, et al. Does anesthesia cause postoperative cognitive dysfunction? A randomized study of regional versus general anesthesia in 438 elderly patients. *Acta Anesth Scand*. 2003; 47(9): 1188-94. PMID: 12648190. doi: 10.1034/j.1399-6576.2003.00057.x
5. Warner DS, Sheng H. Anesthetic Neuroprotection? It's Complicated. *Anesthesiology*. 2017; 126(4): 579-81. PMID: 28182586. PMCID: PMC5350058. doi: 10.1097/ALN.0000000000001535
6. Xu D, Wang B, Zhao X, Zheng Y, Du JL, Wang YW. General anesthetics protects against cardiac arrest-induced brain injury by inhibiting calcium wave propagation in zebrafish. *Molecular Brain*. 2017; 10(1): 44. PMID: 28870222. PMCID: PMC5583756. doi: 10.1186/s13041-017-0323-x
7. Abraham M. Protecting the anaesthetized brain. *Journal of Neuroanaesthesiology & Critical Care*. 2014; 1: 20-39. doi: 10.4103/2348-0548.124841
8. Suliman NA, Mat Taib CN, Mohd Moklas MA, Adenan MI, Baharuldin MTH, Basir R. Establishing Natural Nootropics: Recent Molecular Enhancement Influenced by Natural Nootropic. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*. 2016; 2016: Article ID 4391375. doi: 10.1155/2016/4391375
9. Ciruela F, Sotelo E. Special Issue: Adenosine Receptors. *Molecules*. 2017; 22(7): 1220. doi: 10.3390/molecules22071220
10. Tamura R, Ohta H, Satoh Y, Nonoyama Sh, Nishida Y, Nibuya M. Neuroprotective effects of adenosine desaminase in the striatum. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*. 2016; 36(4): 709-20. doi: 10.1177/0271678X15625077



11. Scharbarg E, Daenens M, Lemaitre F, Geoffroy H, Guille-Collignon M, Gallopin T, et al. Astrocyte-derived adenosine is central to the hypnogenic effect of glucose. *Scientific Reports*. 2016; 6: 19107. doi: 10.1038/srep19107
12. Komiyama T, Katsyama K, Sudo M, Ishida K, Higaki Y, Ando S. Cognitive function during exercise under severe hypoxia. *Scientific Reports*. 2017; 7: 10000. PMID: 28855602. PMCID: PMC5577198. doi: 10.1038/s41598-017-10332-y

УДК 616-001.-031.14-056.257-078:577.75.8

# **ДИНАМИКА МАРКЕРОВ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ЭРИТРОЦИТОВ КАК РЕАКЦИЯ БОЛЬНЫХ С ХИРУРГИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИЕЙ АОРТЫ НА ПРОВЕДЕННОЕ ОПЕРАТИВНОЕ ВМЕШАТЕЛЬСТВО С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ИСКУССТВЕННОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ**

**Хижняк К. А., Волкова Ю. В., Шарлай К. Ю.**

**Резюме.** Разработка рациональных методик интраоперационной защиты головного мозга является крайне актуальным вопросом в кардиоанестезиологии, решение которого будет способствовать снижению частоты развития церебральных нарушений.

Цель работы – анализ динамики маркеров функционального состояния эритроцитов как реакция больных с хирургической патологией аорты на проведено оперативное вмешательство с использованием искусственного кровообращения.

Проведено исследование 118 больных с хирургической патологией аорты. Пациенты были разделены на 2 группы по принципу применения в составе интенсивной терапии дополнительных веществ, в группу I вошли 46 пациентов, которым дополнительно к алгоритму интенсивной терапии был назначен раствор меглюмина натрия сукцинат (реамберин), в группу II – 46 пациентов, которым дополнительно алгоритму ИТ был назначен раствор D-фруктозо-1,6-дифосфат натриевой соли гидрата (эзофосфина).

Перед оперативным вмешательством у больных с хирургической патологией аорты определяли вязкость плазмы, индекс агрегации эритроцитов, индекс деформации эритроцитов, а также исследовали морфометрические и функциональные свойства эритроцитов: количество эритроцитов, концентрацию гемоглобина, гематокрита, уровень гемолиза, средний объем эритроцита, среднее содержание гемоглобина в отдельном эритроците, среднюю концентрацию гемоглобина в эритроците, ширину распределения эритроцитов по объему, а также цитоархитектонику эритроцитов с определением индексов. Анализ динамики показателей осуществляли в трех точках контроля – в день перед операцией, через 12 часов после операции и на третий день пребывания в стационаре.

Показатель концентрации Нв-свободного у пациентов группы II по сравнению с группами К и I делает назначения раствора D-фруктозо-1,6-дифосфат натриевой соли гидрата дополнительно к основному протоколу лечения больных с хирургической патологией аорты патогенетически обусловленным, способствует повышению гемолитической устойчивости эритроцитов и лучшему восстановлению их состояния.

**Ключевые слова:** маркеры функционального состояния эритроцитов, хирургическая патология аорты, оперативное вмешательство, искусственное кровообращение.

UDC 616-001.-031.14-056.257-078: 577.75.8

# **Dynamics of Markers of the Functional State of Erythrocytes as a Reaction of Patients with Surgical Aortic Pathology to Surgical Intervention using Cardiopulmonary Bypass**

**Khizhnyak K. A., Volkova J. V., Sharlai K. Y.**

**Abstract.** The development of rational methods of intraoperative protection of the brain is an extremely important issue in cardiac anesthesiology, the solution of which will help reduce the incidence of cerebral disorders.

Abnormal blood circulation operations are known to be accompanied by destruction of platelets and proteins, because of a long-term contact of blood with biocompatible, but exterior surfaces. Erythrocytes deformity in these conditions is reduced after 30 minutes of abnormal blood circulation apparatus work. At the same time reducing the deformity of erythrocytes in operated patients is accompanied by an increase in the frequency of dysfunction of the liver, kidneys and heart after surgery in more than 20% case.

*The purpose of the work* was to analyze the dynamics of the functional state of erythrocyte markers as a reaction of patients with surgical aortic pathology surgery using cardiopulmonary bypass.

*Material and methods.* We conducted the study of 118 patients with surgical pathology of the aorta. The patients were divided into 2 groups according to the principle of using additional substances as a part of intensive care, 46 patients were included in group I, and in addition to the intensive care algorithm, meglumin sodium

succinate (reamberin) was prescribed. Group II included 46 patients who additionally the intensive care algorithm was assigned a solution of D-fructose-1,6-diphosphate sodium salt of the hydrate (esophosphine).

**Results and discussion.** Before surgery, plasma viscosity, erythrocyte aggregation index, erythrocyte deformation index were determined in patients with surgical pathology of the aorta. We also studied morphometric and functional properties of erythrocytes such as red blood cell count, hemoglobin concentration, hematocrit, hemolysis level, mean erythrocyte volume, average hemoglobin content in a single erythrocyte, average erythrocyte, the width of the distribution of erythrocytes in volume, and cytoarchitecture of erythrocytes with the definition of indices. The analysis of the dynamics of the indices was carried out at three control points on the day before the operation, 12 hours after the operation and on the third day of staying in hospital.

**Conclusions.** The concentration of Hb-free in patients of group II compared with groups K and I made the appointment of a solution of D-fructose-1,6-diphosphate sodium salt of hydrate in addition to the main treatment protocol of patients with surgical pathology of the aorta pathogenetically determined, improved the hemolytic stability of erythrocytes and recovery their condition.

**Keywords:** erythrocyte functional state markers, surgical aortic pathology, surgery, extracorporeal circulation.

*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 28.05.2019 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs04.05.230

УДК 616-082-001.45:611.26:615.07

Хоменко І. П.<sup>1</sup>, Кочина М. Л.<sup>2</sup>, Шипілов С. А.<sup>3</sup>

## ДОСЛІДЖЕННЯ СТРУКТУРИ ЗВ'ЯЗКІВ МОРФОФУНКЦІОНАЛЬНИХ ПОКАЗНИКІВ ПОСТРАЖДАЛИХ З ВОГНЕПАЛЬНИМИ ПОРАНЕННЯМИ ДІАФРАГМИ З ВИКОРИСТАННЯМ ФАКТОРНОГО АНАЛІЗУ

<sup>1</sup>Українська військово-медична академія Міністерства оборони України, Київ, Україна

<sup>2</sup>Чорноморський національний університет ім. Петра Могили, Миколаїв, Україна

<sup>3</sup>Військово-медичний клінічний центр Північного регіону Міністерства оборони України,  
Харків, Україна

drshypilov@ukr.net

Метою дослідження було визначення ефективності удосконаленої методики діагностики та лікування 92 постраждалих з вогнепальними пораненнями діафрагми, що доставлені з зони проведення антитерористичної операції та операції об'єднаних сил (АТО/ООС), шляхом оцінювання структури зв'язків між їх морфо-функціональними показниками з використанням факторного аналізу.

Під час дослідження постраждалих з вогнепальними пораненнями діафрагми були розподілені на дві групи. В першу групу (основну) увійшло 62 (67,3%) поранених, що надійшли на лікування з червня 2015 по травень 2018 року. У цих поранених застосована діагностично-лікувальна тактика за розробленими нами алгоритмами із використанням удосконалених методів діагностики та діагностичного інструментарію (відеоторакоскопія, лазерна візуалізація ран, флуоресцентна діагностика з визначенням нежиттєздатних тканин, магнітодетекція, проведення хірургічної обробки та ушивання ран за показаннями з урахуванням морфо-функціональних особливостей діафрагми).

У другу групу (порівняння) увійшли 30 (32,6%) поранених, які надійшли на лікування до Військово-медичного клінічного центру Північного регіону (ВМКЦ ПнР) з зони проведення АТО з травня 2014 по травень 2015 року. У більшості поранених групи порівняння були застосовані традиційні методики діагностики та лікування: клінічне обстеження, рентгенологічне, спіральна комп'ютерна томографія, інтраопераційний відкритий огляд діафрагми, хірургічна обробка та ушивання ран традиційним способом, без чітко визначених показань.

Під час проведення дослідження враховувалися вік постраждалих, розмір ран діафрагми, виразність больового синдрому за візуально-аналоговою шкалою, показники екскурсії діафрагми, результати оцінювання життєвої ємності легень. З метою вра-

хування важкості стану постраждалих було запропоновано індекси поєднаного поранення органів грудної клітки та черевної порожнини. Ці індекси розраховувалися як суми балів, нарахованих за кожне пошкодження органу у відповідному відділі (за кожне пошкодження 1 бал).

У результаті порівняння показників постраждалих обох груп встановлено, що у поранених другої групи (порівняння) досліджені показники достовірною гірші, ніж у поранених першої (основної) групи.

З використанням факторного аналізу виявлено зв'язок між станом дихальної функції, розміром рани діафрагми, кількістю поранених органів та виразністю больового синдрому. Показано, що показники дихальної функції у поранених основної групи залежать від наявних травматичних ушкоджень, а в групі порівняння показник функціональних проб ЖЄЛ/нЖЄЛ знаходиться окремо від показника екскурсії діафрагми та залежить від кількості поранень органів грудної клітки, а його погіршення відбувається на тлі зростання виразності больового синдрому.

Таким чином, відеоендоскопічна діагностика всіх наявних пошкоджень органів грудної клітки, проведення хірургічної корекції рани з метою зниження впливу больового синдрому на екскурсію діафрагми сприяє ранньому відновленню дихальної функції та попереджає розвиток післяопераційних ускладнень.

**Ключові слова:** вогнепальне поранення діафрагми, екскурсія діафрагми, больовий синдром за візуальною аналоговою шкалою, індекс поранення органів грудної клітки, індекс поранення органів черевної порожнини, життєва ємність легень.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Робота є фрагментом НДР кафедри військової хірургії Української військово-

медичної академії за темою «Розробити систему оцінки тяжкості бойової хірургічної травми», № державної реєстрації 0116U007313, шифр «Політравма-V».

**Вступ.** Діафрагма є основним дихальним м'язом, скорочення м'язових волокон якої забезпечує понад 70% дихальної функції. Цілісність діафрагми забезпечує розмежування грудної порожнини, в якій спостерігається негативний тиск, від черевної - з позитивним тиском та запобігає міграції органів живота в грудну порожнину. Пошкодження діафрагми призводить до порушення фізіологічного механізму, який забезпечує функцію дихання, з переміщенням органів живота до грудної порожнини. Зміни торакоабдомінального градієнту тиску призводять до порушення респіраторних механізмів, компресії порожнистої вени та зменшення венозного повернення крові до серця, що викликає розвиток респіраторного та кардіоваскулярного колапсу [10]. Пошкодження діафрагми є діагностичним та лікувальним викликом для будь-якого хірурга [2]. Діафрагмальне пошкодження є потенційно життєбезпечним станом для постраждалого, а затримка в діагностуванні та лікуванні значно підвищує рівень летальності від цього виду травми.

В останнє десятиріччя спостерігається значне збільшення частоти поранень діафрагми [11]. За даними American College of Surgeons National Trauma Data Bank з 833309 постраждалих, які в 2012 році надійшли в лікарні з приводу травм, 3873 постраждалих (0,46%) мали пошкодження діафрагми. З них 1240 (32%) постраждалих мали закриту травму і 2543 (68%) – відкрите поранення діафрагми [4].

У країнах з низьким рівнем травматизму та проявів міжособистісного насильства відкриті поранення діафрагми є дуже рідкісними, особливо внаслідок застосування вогнепальної зброї. Більшість сучасних авторів у доступній літературі визначають неможливість аналізу результатів діагностики та лікування постраждалих з вогнепальним пораненням діафрагми (ВПД) в зв'язку з недостатньою кількістю клінічних спостережень [4].

Тому особливу актуальність проблема набуває під час локальних воєн та збройних конфліктів.

Важкість поранення діафрагми може бути недооцінена, що пов'язане з наявністю супутніх уражень інших органів, тяжкістю шоку, відсутністю конкретних високочутливих діагностичних та лікувальних методів.

**Метою дослідження** було визначення ефективності удосконаленої методики діагностики та лікування постраждалих з ВПД, що доставлені з зони проведення АТО/ООС, шляхом оцінювання структури зв'язків між їх морфо-функціональними показниками з використанням факторного аналізу.

**Матеріал та методи дослідження.** Дослідження виконано у хірургічній клініці ВМКЦ ПНР Міністерства оборони України (МОУ). Усі досліді проводили у відповідності до Конвенції Ради Європи «Про захист прав людини і людської гідності в зв'язку з застосуванням досягнень біології та медицини: Конвенція про права людини та біомедицину (ETS № 164)» від 04.04.1997 р., і Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації (2008 р.). Кожен пацієнт підписував інформовану згоду на участь у дослідженні і вжиті всі заходи для забезпечення анонімності пацієнтів.

Виконано ретроспективний аналіз надання медичної допомоги постраждалим під час проведення АТО та ООС на сході України (Донецька та Луганська області) з ВПД. У дослідженні було використано дані військовослужбовців МОУ, службовців інших силових відомств та бійців добровольчих батальйонів.

За 2014 по 2018 роки в хірургічну клініку доставлено 1005 постраждалих з зони проведення ООС з проникаючими вогнепальними пораненнями грудей та живота. З них у 92-ох поранених було одночасне проникання раничного снаряду в грудну та черевну порожнини з пошкодженням діафрагми. За нашими даними частота ВПД становить 13% від загальної кількості поранених в груди та живіт, 8% – від поранених в груди та 5% – від поранених в живіт.

Основним критерієм включення постраждалих у дослідження була наявність поодиноких або множинних ВПД будь-якої локалізації. Всі поранені були чоловічої статі.

З метою врахування ступеню важкості стану поранених було розраховано два індекси. Перший індекс названо індексом поєднаних поранень органів грудної клітки (ІП ОГК) та індекс поранення органів черевної порожнини (ІП ОЧП). Обидва індекси розраховувалися шляхом підсумовування балів, які присуджувалися за наявністю відповідного ушкодження органів. Кожне ушкодження оцінювалося в 1 бал. Таким чином, одержані показники дозволили оцінити важкість стану кожного хворого.

Всі постраждалі були розподілені на дві групи. В першу групу (основну) увійшли 62 (67,3%) поранених, що надійшли на лікування з червня 2015 по травень 2018 року. У поранених основної групи застосована діагностично-лікувальна тактика за розробленими алгоритмами із використанням удосконалених методів діагностики та діагностичного інструментарію (відеоторакоскопія, лазерна візуалізація ран, флуоресцентна діагностика з визначенням нежиттєздатних тканин, магнітодетекція, проведення хірургічної обробки та ушивання ран за показаннями з урахуванням морфо-функціональних особливостей діафрагми).

У другу групу (порівняння) увійшли 30 (32,6%) поранених, які надійшли на лікування до ВМКЦ ПНР з зони проведення АТО з травня 2014 по травень 2015 року. У більшості поранених групи порівняння були застосовані традиційні методики діагностики та лікування: клінічне обстеження, рентгенологічне, спіральна комп'ютерна томографія, інтраопераційний відкритий огляд діафрагми, хірургічне оброблення та ушивання ран традиційним способом, без чітко визначених показань.

У **табл. 1** наведено розподіл хворих досліджуваних груп за віком.

**Таблиця 1** – Розподіл поранених досліджуваних груп за віком, (%)

| Вік, роки | Основна група (n=62)                   | Група порівняння (n=30) |
|-----------|----------------------------------------|-------------------------|
| До 20     | 5 (8,0±3,4)                            | 2 (7,0±4,7)             |
| 21–30     | 20 (32±5,9)                            | 8 (28±8,3)              |
| 31–40     | 24 (40±6,2)                            | 10 (34±8,8)             |
| 41–50     | 7 (11± 3,9)* F=0,068;<br>$\chi^2=3,95$ | 9 (28±8,3)              |
| Старше 51 | 6 (9,0±3,6)                            | 1(3,0±2,8)              |

**Примітки:** n – кількість поранених у відповідній групі;  
\* – відмінності у частоті виникнення поранених у віковій групі між першою та другою групою достовірні за критерієм  $\chi^2$  (p<0,05).

Розподіл поранених досліджуваних груп за віком (**табл. 1**) східний у всіх вікових групах, окрім вікової групи 41-50 років, що дозволяє порівнювати результати досліджень.

Медіана та квартилі (25%; 75%) віку поранених групи порівняння становили 33,5 (26;43) роки; основної групи – 32 (25;37) роки.

Для оцінювання ефективності лікування в досліджуваних групах постраждалих з ВПД проведений аналіз наступних показників: вік постраждалих, розмір рани діафрагми, виразність больового синдрому (ВБС) за візуальною аналоговою шкалою (VAS - Visual Analogue Scale) (ВАШ) [7, 8, 9], індекси поєднаних поранень органів грудної клітки та

живота, обсяг екскурсії діафрагми (ЕД) в післяопераційному періоді, визначений за допомогою рентгеноскопії і ультразвуку [3], показника життєвої ємності легень (ЖЄЛ/нЖЄЛ,%), оціненого за стандартними методиками проведення спірографії.

Для оброблення результатів дослідження використано описову статистику, непараметричні критерії (Манна-Уїтні, Вілкоксона та  $\chi^2$ ), кореляційний та факторний аналіз.

Статистичне оброблення результатів дослідження проведено з використанням пакету прикладних програм STATISTICA 6.0.

#### Результати дослідження та їх обговорення.

У **табл. 2** наведено середні значення показників респіраторних функцій, визначених різними методами у досліджуваних групах постраждалих.

Проведені порівняння показників дихальних функцій постраждалих першої та другої групи (**табл. 2**) підтвердили наявність достовірних відмінностей між ними, а також більш високі значення показників постраждалих першої групи, яким діагностику та лікування проводили за запропонованими нами методами.

Оцінювання зв'язків між показниками екскурсії діафрагми, отриманими різними методами (рентгеноскопія (Rg) та ультразвукове дослідження (УЗД)), показало, що у першій групі вони корелюють ( $r=0,57$ ;  $p<0,05$ ) між собою. У другій групі також виявлено значимий зв'язок ( $r=0,83$ ;  $p<0,05$ ).

Для оцінювання особливостей стану поранених досліджуваних груп було вивчено такі показники: розмір рани діафрагми, ВБС за ВАШ, ІП ОЧП, ІП ОГК, показники ЕД, визначені за рентгенологічним та ультразвуковим дослідженням, показники спірографії ЖЄЛ/нЖЄЛ,%.

Попередній аналіз даних показав, що у першій групі постраждалих має місце їх значний розкид, що може свідчити про неоднорідність досліджуваної групи. У зв'язку з цим було проведено кластеризацію показників поранених першої групи за алгоритмом k-середніх (чітка кластеризація).

**Таблиця 2** – Середні значення показників респіраторної функції

| Групи                           |                                                 |            |                                     |                                                                               |                                       |
|---------------------------------|-------------------------------------------------|------------|-------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|
| 1 основна група (n=62)          |                                                 |            | 2 група порівняння (n=30)           |                                                                               |                                       |
| ЕД за даними рентгеноскопії, мм | ЕД за УЗ-дослідженням, мм                       | ЖЄЛ/нЖЄЛ % | ЕД за даними рентгеноскопії, мм     | ЕД за УЗ-дослідженням, мм                                                     | ЖЄЛ/нЖЄЛ, %                           |
| 34,1±1,9                        | 36,2±2,6 <sup>1</sup><br>Z=5,4912;<br>p=0,00000 | 74,9±2,9   | 19±2,1*<br>U=-7,7249;<br>p=0,000000 | 22,2±2,9 <sup>1</sup> *<br>Z=4,65;<br>p=0,000003<br>U=-7,71645;<br>p=0,000000 | 64,0±2,7*<br>U=7,59291;<br>p=0,000000 |

**Примітки:** \* – відмінності у середніх значеннях показників поранених першої та другої групи достовірні за критерієм Манна-Уїтні (p<0,05); <sup>1</sup> – відмінності між значеннями показника поранених однієї групи, визначеними різними методами, достовірні за критерієм Вілкоксона.



В результаті основна група була поділена на два кластери. До першого кластеру було віднесено 46 (74±5,6)% поранених, до другого – 16 (26±5,6)%. Показники постраждалих групи порівняння не кластеризувалися.

Після кластеризації було розраховано середні значення всіх досліджуваних показників (табл. 3). Оскільки показники ЕД, визначені за УЗД, мали розкид, було розраховано їх Me та квартилі (25%; 75%).

Порівняння значень показників постраждалих основної групи, віднесених до різних кластерів показало, що достовірно кластери відрізняються за розміром рани, ІП ОГК, ЕД, результатами функціональних проб. Можна відмітити, що кращі показники були у поранених, віднесених до другого кластеру, ніж до першого.

Окрім того, було проведено порівняння значень показників поранених першого та другого кластерів основної групи з показниками поранених групи порівняння. При порівнянні значень показників поранених групи порівняння з показниками поранених першого кластера встановлено, що за розміром рани, ІП ОЧП та ЕД, визначеної за результатами УЗД, достовірні відмінності відсутні. Але у поранених групи порівняння достовірно більш виражена ВБС, проте є достовірно менше значення ІП ОГК.

Це пояснюється впливом методики хірургічного лікування постраждалих основної групи на ВБС та недостатнім рівнем діагностики пошкоджень поранених групи порівняння.

Окрім того, достовірні відмінності виявлені за показниками ЕД, що визначені за допомогою рентгеноскопії та за результатами функціональних проб. Можна відмітити, що у поранених групи порівняння показники в цілому гірші, ніж у поранених першого кластера основної групи.

За результатами порівняння показників постраждалих другого кластера основної групи з показниками поранених групи порівняння виявлено достовірні відмінності по більшості показників (табл. 3), що підтверджує гірші значення показників поранених групи порівняння.

На рис. 1 наведено факторну структуру, побудовану за показниками поранених основної групи, на рис. 2 – групи порівняння. Оскільки показники ЕД, отримані різними методами, корелюють, для

Таблиця 3 – Середні значення показників досліджуваних груп

| Показники                                           | Основна група    |                                         | Група порівняння (n=30)                                                                        |
|-----------------------------------------------------|------------------|-----------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                     | 1 кластер (n=46) | 2 кластер (n=16)                        |                                                                                                |
| Вік                                                 | 32,6±9,2         | 33,4±11,5                               | 34,2±9,5                                                                                       |
| Розмір рани, см                                     | 3,7±0,9          | 1,8±0,5*<br>U=24,0; p=0,000000          | 3,6±1,3 <sup>2</sup><br>U <sub>2</sub> =45,5; p=0,00001                                        |
| ВБС за ВАШ, бали                                    | 6,4±1,1          | 7,0±1,0                                 | 7,5±1,2 <sup>1</sup><br>U <sub>1</sub> =367,5; p=0,000786                                      |
| Індекс поранення ОЧП                                | 2,4±1,0          | 2,5±1,0                                 | 2,5±1,2                                                                                        |
| Індекс поранення ОГК                                | 4,5±1,4          | 5,8±1,3*<br>U=187; p=0,002842           | 2,8±0,5 <sup>1,2</sup><br>U <sub>1</sub> =190,5; p=0,00000<br>U <sub>2</sub> =14,0; p=0,000001 |
| ЕД (Rg), мм                                         | 34,9±2,3         | 40,0±2,2*<br>U=32,5; p=0,000000         | 22,1±3,3 <sup>1,2</sup><br>U <sub>1</sub> =-7,2; p=0,00000<br>U <sub>2</sub> =0,0; p=0,000000  |
| ЕД (УЗД), мм                                        | 23 (0; 35)       | 37 (32,5; 38,5)*<br>U=175,5; p=0,001546 | 20(0;21) <sup>2</sup><br>U <sub>2</sub> =72,5; p=0,000156                                      |
| Результати функціональних проб легень (ЖЄЛ/нЖЄЛ), % | 75±2,9           | 73,8±2,7*<br>U=245,0; p=0,038590        | 64,1±2,7 <sup>1,2</sup><br>U <sub>1</sub> =10,0; p=0,00000<br>U <sub>2</sub> =0,0; p=0,00000   |

**Примітка:** \* – відмінності у значеннях показника між першим та другим кластером достовірні за критерієм Манна-Уїтні; <sup>1</sup> – відмінності у значеннях показників хворих першого кластера та групи порівняння достовірні за критерієм Манна-Уїтні; <sup>2</sup> – відмінності у значеннях показників хворих другого кластера та групи порівняння достовірні за критерієм Манна-Уїтні.

побудови факторних моделей використано показник екскурсії, одержаний за даними рентгеноскопії. Не було враховано також ІП ОЧП, оскільки він достовірно не відрізняється у поранених досліджуваних груп.

Всі факторні структури пластичні, оскільки сформовані двома факторами. У першому кластері перший фактор – «дихально-травматичний» – впливає на розмір рани, ІП ОЧП, ЕД та показник функціональної проби ЖЄЛ/нЖЄЛ. Його внесок у загальну дисперсію становить 39%. Дія цього

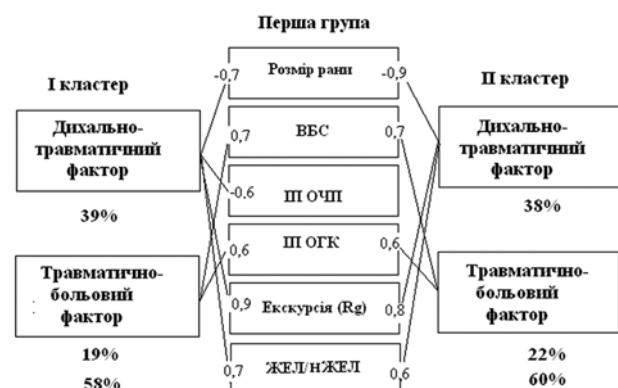


Рис. 1. Факторна структура показників поранених першої (основної) групи

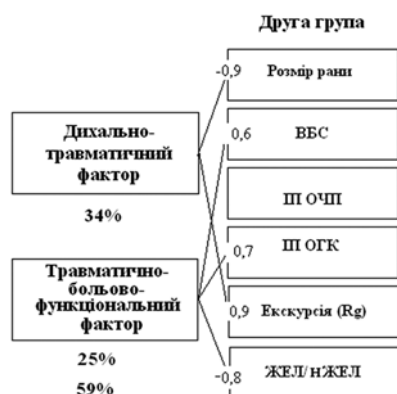


Рис. 2. Факторна структура показників поранених групи порівняння

фактора призводить до покращення дихальних функцій на тлі зменшення розміру рани та кількості поранених органів черевної порожнини, що відповідає сучасним уявленням про роль поранення діафрагми та внутрішніх органів на функцію дихання.

Другий фактор, внесок якого в загальну дисперсію вдвічі менший, впливає на ВБС та ІП ОГК. Дія цього фактора, названого «травматично-больовим», призводить до збільшення ВБС на тлі більшої кількості поранень органів грудної клітки. Загальний внесок факторів у дисперсію становить 58%, що вказує на наявність значної випадкової складової, яка також впливає на досліджувану систему показників.

У структурі другого кластеру основної групи виявлено меншу кількість значимих зв'язків (5), що вказує на менше напруження досліджуваної системи у порівнянні з першим кластером, де наявні шість зв'язків. У другому кластері зібрані поранені, в яких виявлено найкращі показники (табл. 3). У цьому кластері функція дихання залежить лише від розміру рани та покращується на тлі його зменшення. Внесок першого фактору – «дихально-травматичного» – у загальну дисперсію становить 38%. Другий фактор за структурою такий же, як і у першому кластері основної групи. Цей фактор – «травматично-больовий» – вносить у загальну дисперсію 22%. Загальний вклад факторів у дисперсію становить 60%, що вказує на значну випадкову складову.

На рис. 2 наведено факторну структуру показників поранених групи порівняння, в якій діагностику та лікування проводили за традиційними методами. У поранених цієї групи виявлено найгірші показники у порівнянні з показниками поранених обох кластерів основної групи.

Факторна структура (рис. 2) пластична, оскільки сформована двома факторами. Перший фактор

також названо нами «дихально-травматичним», він впливає лише на розмір рани та ЕД. Внесок цього фактору у загальну дисперсію становить 34%. За структурою цей фактор відрізняється від факторів першого та другого кластерів основної групи найменшою кількістю показників, на які він впливає. Тобто у групі порівняння ЕД залежить лише від розміру рани. Другий фактор – «функціонально-травматично-больовий» – впливає на показники функціональних проб ЖЕЛ/нЖЕЛ, кількість поранень органів грудної клітки, ВБС. Цей показник погіршується на тлі збільшення кількості поранень, що супроводжується збільшенням ВБС. Внесок другого фактору в загальну дисперсію становить 25%. Загальний внесок обох факторів у дисперсію становить 59%, що так само свідчить про наявність значної випадкової складової.

Відмінності у структурі другого фактора між основною та групою порівняння полягають у тому, що в основній групі (обидва кластери) показник функціональних проб ЖЕЛ/нЖЕЛ не входить у другий фактор. Він знаходиться у першому факторі разом з показником ЕД. Тобто показники дихальної функції у поранених основної групи залежить від наявних травматичних ушкоджень.

У групі порівняння показник функціональних проб ЖЕЛ/нЖЕЛ знаходиться окремо від показника ЕД та залежить від кількості поранень органів грудної клітки, а його погіршення відбувається на тлі зростання ВБС. Тому для якісного відновлення легеневої функції з метою попередження післяопераційних ускладнень важливе проведення візуальної діагностики всіх наявних пошкоджень ОГК, проведення хірургічної корекції рани діафрагми з метою зниження впливу ВБС на дихальну функцію.

#### Висновки

1. Порівняння показників досліджуваних груп постраждалих основної групи та групи порівняння показало достовірну різницю за показниками ЕД та функціональних проб. Встановлено, що у поранених групи порівняння досліджувані показники в цілому достовірно гірші, ніж у поранених основної групи.
2. З використанням факторного аналізу визначений зв'язок між покращенням дихальної функції на тлі зменшення розміру рани діафрагми, кількості поранених органів та відповідно ВБС. Так, ЕД пошкодженого відділу діафрагми за даними за рентгеноскопії в основній та групі порівняння збільшилась з  $19 \pm 2,1$  мм до  $34,1 \pm 1,9$  мм відповідно, показники спірографії ЖЕЛ/нЖЕЛ з  $64,0 \pm 2,7\%$  до  $74,9 \pm 2,9\%$ . ВБС 5 балів за ВАШ в групі порівняння мали лише 2 ( $7,0 \pm 4,7\%$ ) постраждалих, то в основній – 19 ( $30 \pm 5,8\%$ ). ВБС в 9 балів було в 5 ( $16 \pm 6,8\%$ ) постраждалих групи порівняння, тоді як в основній групі таких постраждалих не було. Це відповідає сучасним

уявленням про роль поранення діафрагми та внутрішніх органів на функцію дихання.

3. Відеоендоскопічна діагностика всіх наявних пошкоджень ОГК, проведення хірургічної корекції рани з метою зниження впливу больових відчуттів на екскурсію діафрагми сприяє ранньому відновленню дихальної функції та попереджає розвиток післяопераційних ускладнень.

**Перспективами подальших досліджень** стане визначення патоморфозу вогнепальних ран діафрагми з метою наступного удосконалення методів діагностики та лікування вогнепальних поранень діафрагми та розробки методу прогнозування розвитку післяопераційних ускладнень.

## References

1. Antamonov MY. *Matematicheskaya obrabotka i analiz mediko-biologicheskikh dannykh*. K: «Medinform»; 2018. 579 s. [Russian]
2. Düzgün AP, Ozmen MM, Saylam B, Coskun F: Factors influencing mortality in traumatic ruptures of diaphragm. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg.* 2008; 14(2): 132–8. PMID: 18523904
3. Eman Ramzy Ali Ahmad, Mohamad M. Diaphragm ultrasound as a new functional and morphological index of outcome, prognosis and discontinuation from mechanical ventilation in critically ill patients and evaluating the possible protective indices against VIDD. *Egyptian Journal of Chest Diseases and Tuberculosis*. 2017 Apr; 66(Iss 2): 339-51. doi: 10.1016/j.ejcdt.2016.10.006
4. Fair KA, Gordon NT, Barbosa RR, Rowell SE, Watters JM, Schreiber MA. Traumatic diaphragmatic injury in the American College of Surgeons National Trauma Data Bank: a new examination of a rare diagnosis. *Am J Surg.* 2015May; 209(5): 868-9. PMID: 25952278. doi: 10.1016/j.amjsurg.2014.12.023
5. Halafyan AA. *Sovremennye statisticheskie metody medicinskih issledovanij*. M: Lenand; 2014. 320 s. [Russian]
6. Iberla K. *Fakturnyj analiz*. M: Statistika; 1980. 398 s. [Russian]
7. Ovechkin AM. Posleoperacionnaya bol: sostoyanie problemy i sovremennye tendencii posleoperacionnogo obezbolivaniya. *Regionarnaya anesteziya i lechenie ostroj boli*. 2015; 9(2): 29-39. [Russian]
8. Ovechkin AM. Klinicheskaya patofiziologiya i anatomiya ostroj boli. *Regionarnaya anesteziya i lechenie ostroj boli*. 2012; 6(1): 32-40. [Russian]
9. Ovechkin AM, Fedorovskij NM, Romanova TL. Multimodalnaya analgeziya v posleoperacionnom periode: standarty i protokoly. *Vestnik intensivnoj terapii*. 2006; 5: 66. [Russian]
10. Vilallonga R, Pastor L, Alvarez R, Charco M, Armengol S, Navarro A. Right-side diaphragmatic rupture alter blunt trauma. *An Unusual entity WJES*. 2011 Jan; 6: 3. PMID: 21244704. PMCID: PMC3032671. DOI: 10.1186/1749-7922-6-3
11. Ties JS1, Peschman JR, Moreno A, Mathiason MA, Kallies KJ, Martin RF, et al. Evolution in the management of traumatic diaphragmatic injuries: a multicenter review. *J Trauma Acute Care Surg.* 2014 Apr; 76(4): 1024-8. PMID: 24662867. doi: 10.1097/TA.0000000000000140
12. Zhambyu M. *Ierarhicheskij klaster-analiz i sootvetstviya*. M: Finansy i statistika; 1988. 342 s. [Russian]

УДК 616-082-001.45:611.26:615.07

## ИССЛЕДОВАНИЕ СТРУКТУРЫ СВЯЗЕЙ МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ПОСТРАДАВШИХ С ОГНЕСТРЕЛЬНЫМИ РАНЕНИЯМИ ДИАФРАГМЫ С ПОМОЩЬЮ ФАКТОРНОГО АНАЛИЗА

**Хоменко И. П., Кочина М. Л., Шипилов С. А.**

**Резюме.** Целью исследования было определение эффективности усовершенствованной методики диагностики и лечения пострадавших с огнестрельными ранениями диафрагмы, доставленных из зоны проведения АТО/ООС, путем оценки структуры связей между их морфо-функциональными показателями с использованием факторного анализа.

В процессе проведения исследований все пострадавшие с ранением диафрагмы были разделены на две группы. В первую группу (основную) вошли 62 (67,3%) раненых, поступивших на лечение с июня 2015 по май 2018 года. У этих раненых была использована лечебно-диагностическая тактика в соответствии с разработанными нами алгоритмами, включающими усовершенствованные методы диагностики и диагностический инструментарий (видеоторакоскопию, лазерную визуализацию ран, флуоресцентную диагностику с определением нежизнеспособных тканей, магнитодетекцию, проведение хирургической обработки и ушивание ран по показаниям с учетом морфофункциональных особенностей диафрагмы).

Во вторую группу (сравнения) вошли 30 (32,6%) раненых, поступивших на лечение в Военно-медицинский клинический центр Северного региона (ВМКЦ СР) из зоны проведения АТО с мая 2014 по

май 2015 года. У большинства раненых группы сравнения были использованы традиционные методики диагностики и лечения: клиническое обследование, рентгенологический метод, спиральная компьютерная томография, интраоперационный открытый обзор диафрагмы, хирургическая обработка и ушивание ран традиционным способом, без четко определенных показаний.

При проведении исследований учитывались возраст пострадавших, размер ран диафрагмы, степень выраженности болевого синдрома по ВАШ, показатели экскурсии диафрагмы, результаты оценки жизненной емкости легких.

С целью учета тяжести состояния пострадавших были предложены индексы ранения органов грудной клетки и брюшной полости. Эти индексы рассчитывались как суммы баллов, начисленных за каждое повреждение органа в соответствующем отделе (за каждое повреждение 1 балл).

В результате сравнения показателей пострадавших обеих групп установлено, что у раненых второй группы (сравнения) исследованные показатели достоверно хуже, чем у раненых основной группы.

С использованием факторного анализа выявлена связь между состоянием дыхательной функции, размером раны диафрагмы, количеством поврежденных органов и степенью выраженности болевого синдрома. Показано, что показатели дыхательной функции у раненых основной группы зависят от имеющихся травматических повреждений, а в группе сравнения показатель функциональных проб ЖЕЛ/дЖЕЛ не связан с показателем экскурсии диафрагмы и зависит от количества поврежденных органов грудной клетки, а его ухудшение происходит на фоне роста выраженности болевого синдрома.

Таким образом, видеоэндоскопическая диагностика всех имеющихся повреждений органов грудной клетки и проведение хирургической коррекции раны с целью снижения влияния болевого синдрома на экскурсию диафрагмы способствует раннему восстановлению дыхательной функции и предупреждает развитие послеоперационных осложнений.

**Ключевые слова:** огнестрельное ранение диафрагмы, экскурсия диафрагмы, болевой синдром по визуальной аналоговой шкале, индекс ранения органов грудной клетки, индекс ранения органов брюшной полости, жизненная емкость легких.

UDC 616-082-001.45:611.26:615.07

**Investigation of the Structure  
of the Morpho-Functional Indicator Relationships between  
the Firearms Wounds of Diaphragm with Factor Analysis  
Khomenko I. P., Kochina M. L., Shypilov S. A.**

**Abstract.** Diaphragmatic damage is a potentially life-threatening condition for the victim, and delay in diagnosis and treatment significantly increases the mortality rate from this type of injury. Diaphragmatic damage is a diagnostic and curative challenge for any surgeon.

*The purpose of the study* was to determine the effectiveness of the advanced diagnostic and treatment methods for victims of firearms wounded by the diaphragm delivered from the Armed Conflict in the East of Ukraine / Operation of the United Forces zone by assessing the structure of the morpho-functional index relationships using factor analysis.

*Material and methods.* During 2014-2018, 1005 victims from the Armed Conflict in the East of Ukraine / Operation of the United Forces zone were delivered to the surgical clinic with penetrating firearms wounds in the chest and abdomen. The final analysis included 92 wounded with simultaneous penetrated the wounded projectile into the chest and abdominal cavity and damage to the diaphragm. The average age of the wounded comparison group was  $Me = 33.5$  (26; 43) years; the main group had  $Me = 32$  (25; 37) years.

To evaluate the treatment efficacy of the diaphragm affected by firearms, the following parameters were analyzed: the age of the affected area, the size of the diaphragm wound, the severity of the pain syndrome for the visual-analog scale, the index of combined wounds of the chest and abdomen, the scope of the diaphragm excursion in the postoperative period with the help of X-ray and ultrasound, the results of the vital capacity of the lungs according to the standard methods of conducting spirometry. To investigate the relationship between the indicators of the wounded, factor analysis was used.

*Results and discussion.* During the analysis, the initial information was presented as a matrix. In order to take into account the peculiarities of the somatic state of the victims, appropriate indexes of damage to the chest and abdomen were introduced. To construct the final analytical solution in the analysis of data, a clusterization was conducted. After the clusterization, the average values of all the studied parameters were calculated.

Comparison of the indicators of the studied groups showed a significant difference in the parameters of the diaphragm excursion, the results of functional tests. It can be noted that the wounded comparison group is

generally worse than the wounded main group. The correlation between the improvement of respiratory functions on the background of reducing the size of the diaphragm wound, the number of wounded organs and the corresponding pain syndrome, is consistent with contemporary notions of the role of wounding the diaphragm and internal organs on the respiratory function. Video-endoscopic diagnostics of all available damages of the chest organs, surgical correction of the wound to reduce the effect of pain sensations on the diaphragm excursion promotes early restoration of respiratory function and prevents the development of postoperative complications.

**Conclusions.** The proposed tactics for the examination and treatment of the main group with wounded injuries with the use of videothoracoscopy, laser imaging of wounds, fluorescence diagnostics with the definition of nonviable tissues, magnetodetection, surgical treatment and wound suturing according to the indications taking into account the morpho-functional features of the diaphragm is effective, which is confirmed analysis of the structure of connections of morpho-functional parameters using factor analysis.

**Keywords:** firearms wound of the diaphragm, excursion of the diaphragm, pain syndrome in visual-analog scale, index of injury of the chest, index of injury of the abdominal cavity, lung capacity.

*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 29.05.2019 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування



DOI: 10.26693/JMBS04.05.238

УДК 616.36-091.8:[616.36-003.826:616.61-002.3:613.25]

Хухліна О. С., Антонів А. А., Мандрик О. Є.,  
Ляхович О. Д., Косар Л. Ю.

## ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ НЕАЛКОГОЛЬНОГО СТЕАТОЗУ ПЕЧІНКИ ТА СТЕАТОГЕПАТИТУ ЗАЛЕЖНО ВІД НАЯВНОСТІ КОМОРБІДНОЇ ХРОНІЧНОЇ ХВОРОБИ НИРОК

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

antonivalona@ukr.net

**Мета дослідження** – дослідження змін печінки у хворих на неалкогольний стеатоз печінки та стеатогепатит залежно від наявності коморбідної хронічної хвороби нирок.

Обстежено 384 хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки: з яких 84 хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки із ожирінням I ступеня (1 група), яка містила 2 підгрупи: 32 хворих на неалкогольний стеатоз та 52 хворих на неалкогольний стеатогепатит; 270 хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки із коморбідним ожирінням I ступеня та хронічною хворобою нирок I-III стадії (2 група), у тому числі 110 хворих на неалкогольний стеатоз печінки та 160 хворих на неалкогольний стеатогепатит. Групу контролю склали 90 хворих на хронічну хворобу нирок I-III стадії із нормальною масою тіла (3 група). Середній вік пацієнтів склав  $(45,8 \pm 3,81)$  років.

Дослідження показало, за коморбідності з хронічною хворобою нирок у хворих на неалкогольний стеатоз печінки індекс стеатозу печінки був у 3,5 рази вищий, ніж у практично здорових осіб ( $p < 0,05$ ), у той час, як у хворих на неалкогольний стеатогепатит – у 4,6 рази вищий ( $p < 0,05$ ) із наявністю вірогідної різниці між групами ( $p < 0,05$ ). Аналіз показника NASH-test вказує на наявність у хворих на неалкогольний стеатоз із хронічною хворобою нирок ознак метаболічного синдрому із розвитком ймовірного (можливого) неалкогольного стеатогепатиту (зростання показника у 2,6 рази,  $p < 0,05$ ).

Коморбідний перебіг неалкогольного стеатогепатиту із хронічною хворобою нирок характеризується вищим ступенем стеатозу печінки - неалкогольним стеатогепатитом (гепато-ренальний індекс у 1,3 рази вищий у порівнянні з групою хворих на,  $p < 0,05$ ), та вищим діагностичним порогом значень гепаторенального індексу, який у сильній взаємозалежності корелює зі ступенем стеатозу печінки, визначеним за Steato-test ( $r = 0,87$ ;  $p < 0,001$ ).

**Ключові слова:** неалкогольна жирова хвороба печінки, хронічна хвороба нирок, ожиріння, гепаторенальний індекс.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Дана робота є фрагментом НДР «Патогенетичні механізми взаємообтяження та клінічні особливості перебігу неалкогольної жирової хвороби печінки та хронічної хвороби нирок, обґрунтування диференційованого лікування», № держ. реєстрації 0111U006303. Термін виконання 2017–2019 рр.

**Вступ.** Коморбідний перебіг неалкогольної жирової хвороби печінки (НАЖХП) та хронічної хвороби нирок (ХХН) на тлі ожиріння досить часто останнім часом звертає на себе увагу як практичних лікарів, так і дослідників [1, 2, 4, 5, 6, 7]. Поширеність НАЖХП у популяції становить 10–33% (Н. В. Харченко, Г. А. Анохіна, 2011). За останні 5 років в Україні захворюваність на НАЖХП зросла на 76,6%. У 12–40% хворих на НАСП упродовж 8–13 років розвивається НАСГ із ФП. У 25% розвиваються ЦП із печінковоклітинною недостатністю (ПКН) (15%) чи прециротичні зміни (10%) (Г. Д. Фадеєнко, І. Е. Кушнір, 2018). У 7% хворих з компенсованим ЦП упродовж 10 років може розвинути гепатоцелюлярна карцинома, а 45–50% з них потребують трансплантації печінки, або помирають внаслідок ПКН (В. Т. Івашкин, 2016; Л. Д. Лазебник, Л. А. Звенигородская, 2012). Середній вік пацієнтів становить 50 років (Н. В. Харченко, Г. А. Анохіна, 2011). Розвиток неалкогольної жирової хвороби печінки (НАЖХП) зумовлено низкою доведених чинників: інсулінорезистентність, хронічна постпрандіальна гіперглікемія, глюкостоксичність, глікозилювання структурних та транспортних білків, гіперліпідемія, дисліпідемія, гепатотоксичність гіполіпідемічних засобів тощо) та низкою ще не встановлених чинників, вивчення яких є дуже актуальним [8–10].

Широко впроваджуються у практику неінвазивні методи дослідження печінки: фіброеластографія печінки, ультрасонографічна (УСГ) еластографія печінки за хвилею зсуву УСГ сигналу, а також біохімічний фібротест, запатентований Т. Роупард [7]. Незважаючи на високий рівень вивчення закономірностей прогресування фіброзу печінки при неалкогольному стеатогепатиті (НАСГ) на тлі ожиріння [5, 8], особливості змін у печінковій тканині при стеатозі та НАСГ за коморбідності з хронічною хворобою нирок (ХХН) залежно від стадії вивчені недостатньо.

**Метою дослідження** було з'ясування ймовірних змін печінки у хворих на неалкогольний стеатоз печінки та стеатогепатит залежно від наявності коморбідної хвороби нирок та ожиріння.

**Матеріал та методи дослідження.** Обстежено 384 хворих на НАЖХП: з яких 84 хворих на НАЖХП із ожирінням I ступеня (1 група), яка містила 2 підгрупи: 32 хворих на неалкогольний стеатоз печінки (НАСП) та 52 хворих на НАСГ; 270 хворих на НАЖХП із коморбідним ожирінням I ступеня та ХХН I–III стадії (2 група), у тому числі 110 хворих на НАСП та 160 хворих на НАСГ. Групу контролю склали 90 хворих на ХХН I–III стадії із нормальною масою тіла (3 група). Для визначення залежності перебігу НАЖХП від форми та стадії ХХН групи хворих були рандомізовані за віком, статтю, ступенем ожиріння, активністю НАСГ. Середній вік пацієнтів склав  $(45,8 \pm 3,81)$  років.

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

Діагноз НАСГ встановлювали згідно з уніфікованим клінічним протоколом, затвердженим наказом МОЗ України № 826 від 06.11.2014 р., за наявності критеріїв виключення хронічного дифузного захворювання печінки вірусного, спадкового, аутоімунного чи медикаментозного генезу, як причини холестатичного чи цитолітичного синдромів, а також результатів УСГ обстеження. Діагностику та лікування ХХН здійснювали згідно рекомендаціями клінічних настанов ДУ "Інститут нефрології НАМН України" (2012) [2]. У дослідження були включені хворі на ХХН I–III стадії без нефротичного синдрому із хронічним ускладненням пієлонефритом у фазі стихання загострення або із латентним перебігом. Для визначення структурних змін паренхіми печінки та нирок проводили УСГ дослідження. З метою

кількісної оцінки змін ехогенності печінки використовували метод еходенситометрії із обчисленням гепато-ренального індексу (GPI) (Webb M. et al., 2009). Для оцінки наявності та ступеня стеатозу гепатоцитів проводили біохімічний Стеатотест, для оцінки стадії фіброзу печінки використовували Фібротест (Т. Роупардт, Франція) в умовах лабораторії Sinevo.

Статистичний аналіз отриманих результатів проводили відповідно до виду проведеного дослідження та типів числових даних, які були отримані. Нормальність розподілу перевіряли за допомогою тестів Лілієфорса, Шапіро-Уїлка та методом прямої візуальної оцінки гістограм розподілу власних значень. Кількісні показники, які мали нормальний розподіл, представлені у вигляді середнє (М)  $\pm$  стандартне відхилення (S). При непараметричному розподілі дані представлені у вигляді медіани (Me) як міри положення, верхнього (Q75) і нижнього квантилів (Q25) у якості міри розсіювання. Для порівнянь даних, які мали нормальний характер розподілу, використовували параметричні тести з оцінкою t-критерію Стьюдента, F-критерію Фішера. У випадку ненормального розподілу, використовували: медіанний тест, розрахунок рангового U-критерію Манна-Уїтні, для множинного порівняння – T-критерій Вілкоксона (у випадку дослідження залежних груп). Для порівняння дискретних величин у незалежних групах застосовували критерій  $\chi^2$  максимальної правдоподібності (log-likelihood) (МП  $\chi^2$ ), для порівняння пар дискретних величин використовувався розрахунок модифікації точного критерію Фішера (mid-p). Для прогнозування перебігу НАСГ та ХХН, визначення діагностичної значущості показників використовували ROC-аналіз з обчисленням площі, обмеженої ROC-кривою (AUC). Для проведення статистичного та графічного аналізу отриманих результатів використовували програмні пакети Statistica for Windows версії 8.0 (Stat Soft inc., США), Microsoft Excel 2007 (Microsoft, США).

#### Результати дослідження та їх обговорення.

Обстеження хворих шляхом інтегрального Steatotestu та виявлення його причини шляхом Ash та NASH тестів показало наступні результати досліджень (**табл. 1**). У хворих на НАСП та НАСГ без коморбідної патології було встановлено істотний ступінь стеатозу печінки, причому при НАСГ він перевищив референтні значення у 3,3 рази ( $p < 0,05$ ), а при НАСП – у 1,8 рази ( $p < 0,05$ ). За коморбідності з ХХН у хворих на НАСП індекс стеатозу печінки був у 3,5 рази вищий, ніж у ПЗО ( $p < 0,05$ ), у той час, як у хворих на НАСГ – у 4,6 рази вищий ( $p < 0,05$ ) із наявністю вірогідної різниці між групами ( $p < 0,05$ ). Аналіз Ash тесту (**табл. 1**) вказує на те, що алкоголь обстежені пацієнти, які

**Таблиця 1** – Показники Steato-тесту у хворих на неалкогольний стеатоз печінки, стеатогепатит та ожиріння залежно від наявності коморбідної ХХН, ( $M \pm m$ )

| Показники, од. вимір. | ПЗО, n=30 | Групи обстежених хворих |                  |                |                     |
|-----------------------|-----------|-------------------------|------------------|----------------|---------------------|
|                       |           | НАСП, n=32              | НАСП, ХХН, n=110 | НАСГ, n=52     | НАСГ, ХХН, n=160    |
| Steato-test, y.o.     | 0,19±0,01 | 0,53±0,01 *             | 0,67±0,01 */**   | 0,62±0,01 */** | 0,88±0,01 */**/**/# |
| Ash-test, y.o.        | 0,12±0,01 | 0,11±0,01               | 0,09±0,01        | 0,14±0,01      | 0,11±0,01           |
| NASH-test, y.o.       | 0,25±0,01 | 0,53±0,01 *             | 0,65±0,01 */**   | 0,78±0,01 */** | 0,93±0,01 */**/**/# |

**Примітки:** \* - різниця вірогідна у порівнянні з показником у ПЗО ( $p < 0,05$ ); \*\* - різниця вірогідна у порівнянні з показником у хворих на НАСП ( $P < 0,05$ ); \*\*\* - різниця вірогідна у порівнянні з показником у хворих на НАСГ ( $P < 0,05$ ); # - різниця вірогідна у порівнянні з показником у хворих на НАСП із ХХН ( $P < 0,05$ ).

були включені в дослідження, не вживали, тому алкогольна етіологія процесу була виключена. Аналіз показника NASH-test вказує на наявність у хворих на НАСП із ХХН ознак МС із розвитком ймовірного НАСГ (зростання показника у 2,6 рази,  $p < 0,05$ ). Водночас, у хворих на НАСГ на тлі ожиріння зареєстровано наявність вірогідного неалкогольного стеатогепатиту (показник перевищив референтні значення у 3,1 рази,  $p < 0,05$ ), однак, який є істотно нижчим від показника у хворих на НАСГ із ХХН (перевищення референтних значень у 3,7 рази,  $p < 0,05$ ).

Розподіл обстежених хворих на НАСП за ступенем стеатозу за NASH-test, виходячи з отриманих результатів, згідно зі шкалою Клейнера (NAFLD activity score): S0 – немає стеатозу (менше 5% гепатоцитів зі стеатозом); S1 – мінімальний стеатоз: 6–32% гепатоцитів зі стеатозом; S2 – помірний стеатоз: 33–65% гепатоцитів зі стеатозом; S3 – виражений стеатоз: 66–100% гепатоцитів зі стеатозом, наведений у табл. 3.6. Встановлено, що у хворих на НАСП обох груп порівняння не було встановлено S0 стадії стеатозу. S1 стадія була зареєстрована у 59,4% пацієнтів з НАСП проти 21,0% випадків НАСП із ХХН, що в останньому випадку є вірогідно нижчим у 2,8 рази ( $p < 0,05$ ).

Частота S2 стадії у хворих на НАСП склала відповідно 25,0% проти та 47,2% у групі НАСП із ХХН, що є вірогідно вищим у 1,9 рази ( $p < 0,05$ ) у групі з коморбідною ХХН. Частота S3 стадії у хво-

рих на НАСП склала відповідно 15,6% та 31,8%, що є вірогідно вищим у 2,1 рази ( $p < 0,05$ ) у групі з коморбідною ХХН. Таким чином, коморбідність з ХХН сприяло зростанню частоти випадків S2 та S3 у хворих на НАСП ( $p < 0,05$ ).

У хворих на НАСГ обох груп порівняння не було встановлено S0 стадії стеатозу. S1 стадія була зареєстрована у 55,8% пацієнтів з НАСП проти 15,6% випадків НАСГ із ХХН, що в останньому випадку є вірогідно нижчим у 3,7 рази ( $p < 0,05$ ) (табл. 3). Частота S2 стадії у хворих на НАСГ склала відповідно 32,7% проти та 58,1% у групі НАСГ із ХХН, що є вірогідно вищим у 1,8 рази ( $p < 0,05$ ) у групі з коморбідною ХХН. Частота S3 стадії у хворих на НАСГ склала відповідно 11,5% та 26,3%, що є вірогідно вищим у 2,4 рази ( $p < 0,05$ ) у групі з коморбідною ХХН. Таким чином, коморбідність з ХХН сприяла зростанню частоти випадків S2 та S3 у хворих на НАСГ ( $p < 0,05$ ).

При проведенні УСГ печінки в обстежених хворих виявило вірогідний ступінь гепатомегалії, середньозернисту трансформацію та ущільнення (мозаїчну гіперехогенність, "строкатість" паренхіми) печінки внаслідок її жирової інфільтрації (ступінь дорзального згасання ехосигналу) та запалення. При порівнянні розмірів печінки, отриманих шляхом УСГ дослідження у хворих на НАСП із ХХН ступінь гепатомегалії був вищий у порівнянні з показниками у хворих на НАСП (табл. 4): перевищення нормальних розмірів правої частки у 1,4 рази

**Таблиця 2** – Розподіл обстежених хворих на неалкогольний стеатоз печінки за ступенем стеатозу печінки (за показником біохімічного Steato-тесту) залежно від наявності коморбідної ХХН, ( $M \pm m$ )

| Ступінь стеатозу печінки | Групи обстежених хворих |      |                  |        |
|--------------------------|-------------------------|------|------------------|--------|
|                          | НАСП, n=32              |      | НАСП, ХХН, n=110 |        |
|                          | n                       | %    | n                | %      |
| S0                       | 0                       | 0    | 0                | 0      |
| S1                       | 19                      | 59,4 | 23               | 21,0 * |
| S2                       | 8                       | 25,0 | 52               | 47,2 * |
| S3                       | 5                       | 15,6 | 35               | 31,8 * |

**Примітка:** \* – різниця вірогідна у порівнянні з показником у хворих на НАСП ( $p < 0,05$ ).

**Таблиця 3** – Розподіл обстежених хворих на неалкогольний стеатогепатит за ступенем стеатозу печінки (за показником біохімічного Steato-тесту) залежно від наявності коморбідної ХХН, ( $M \pm m$ )

| Ступінь стеатозу печінки | Групи обстежених хворих |      |                  |        |
|--------------------------|-------------------------|------|------------------|--------|
|                          | НАСГ, n=52              |      | НАСГ, ХХН, n=160 |        |
|                          | n                       | %    | n                | %      |
| S0                       | 0                       | 0    | 0                | 0      |
| S1                       | 29                      | 55,8 | 25               | 15,6 * |
| S2                       | 17                      | 32,7 | 93               | 58,1 * |
| S3                       | 6                       | 11,5 | 42               | 26,3 * |

**Примітка:** \* – різниця вірогідна у порівнянні з показником у хворих на НАСГ ( $p < 0,05$ ).

**Таблиця 4** – Результати ультразвукографічного дослідження печінки хворих на неалкогольний стеатоз печінки та стеатогепатит залежно від наявності коморбідної ХХН, (M±m)

| Показники, од. вимір.            | ПЗО, n=30 | Групи обстежених хворих |                  |                 |                     |
|----------------------------------|-----------|-------------------------|------------------|-----------------|---------------------|
|                                  |           | НАСП, n=32              | НАСП, ХХН, n=110 | НАСГ, n=52      | НАСГ, ХХН, n=160    |
| Розмір правої частки печінки, мм | 117,1±2,3 | 162,5±1,1 *             | 169,3±1,2 */**   | 171,6±1,3 */**  | 178,5±1,1 */**/###  |
| Розмір лівої частки печінки, мм  | 76,2±1,2  | 103,5±1,2 *             | 108,3±1,1 */**   | 110,1±1,2 */**  | 118,3±1,3 */**/###  |
| GPI, у.о.                        | 1,13±0,07 | 1,83±0,01 *             | 2,55±0,01 */**   | 1,97 ±0,01 */** | 2,81 ±0,01 */**/### |

**Примітки:** \* – різниця вірогідна у порівнянні з показником у ПЗО ( $p<0,05$ ); \*\* – різниця вірогідна у порівнянні з показником у хворих на НАСП ( $P<0,05$ ); \*\*\* – різниця вірогідна у порівнянні з показником у хворих на НАСГ ( $P<0,05$ ); # – різниця вірогідна у порівнянні з показником у хворих на НАСП із ХХН ( $P<0,05$ ).

проти збільшення у 1,3 рази ( $p<0,05$ ) при НАСП; збільшення розмірів лівої частки у 1,4 рази проти збільшення у 1,3 рази ( $p<0,05$ ) при НАСП без ХХН. Водночас, GPI за коморбідності з ХХН при НАСП зростає ще істотніше: у 2,3 рази проти 1,6 рази при НАСП без коморбідності ( $p<0,05$ ).

Аналіз показників гепатомегалії у хворих на НАСГ із ХХН у порівнянні з показниками у хворих на НАСГ без коморбідності також вказує на істотні зміни: перевищення нормальних розмірів правої частки відповідно у 1,6 рази проти збільшення у 1,5 рази ( $p<0,05$ ) при НАСГ; збільшення розмірів лівої частки у 1,7 рази проти збільшення у 1,5 рази ( $p<0,05$ ) при НАСГ без коморбідності. Показник GPI за коморбідності з ХХН при НАСГ зростає ще істотніше: у 2,5 рази проти 1,7 рази при НАСГ без коморбідності ( $p<0,05$ ) (табл. 4).

Підвищення GPI асоційоване з кількістю накопичених ліпідів у паренхімі органа, про що свідчить наявність прямої статистично достовірної сильної кореляції між ступенем стеатозу (за даними Steato-test) та GPI ( $r=0,87$ ;  $p<0,001$ ). Кореляційної взаємозалежності між GPI та клініко-лабораторними показниками у ПЗО не було виявлено ( $p>0,05$ ). Однак, у пацієнтів із НАСП та НАСГ на тлі ожиріння зміни ехогенності печінки, зумовлені наявністю НАСП, різною мірою були асоційовані з антропометричними та лабораторними показниками. Прямий статистично достовірний зв'язок різної сили встановлений між GPI та IMT ( $r=0,70$ ;  $p<0,001$ ), ОТ/ОС ( $r=0,71$ ;  $p<0,001$ ), АлАТ ( $r=0,32$ ;  $p<0,05$ ), ЛФ ( $r=0,37$ ;  $p<0,05$ ), ГГТ ( $r=0,29$ ;  $p<0,05$ ), вмістом ТГ у крові ( $r=0,54$ ;  $p<0,001$ ). Водночас, у хворих на НАСГ із ХХН матриця кореляційний зв'язків дещо змінила свою силу: прямий достовірний вищої сили взаємозв'язок встановлений між GPI та IMT ( $r=0,75$ ;

$p<0,001$ ), ОТ/ОС ( $r=0,76$ ;  $p<0,001$ ), АлАТ ( $r=0,38$ ;  $p<0,05$ ), ЛФ ( $r=0,43$ ;  $p<0,05$ ), ГГТ ( $r=0,41$ ;  $p<0,05$ ), вмістом ТГ у крові ( $r=0,67$ ;  $p<0,001$ ).

Для визначення діагностичної значущості GPI нами використано ROC-аналіз, згідно з яким зростання цього показника є ефективним маркером діагностики НАСГ, при якому AUROC для GPI становив 0,97 (95% ДІ 0,96–0,98;  $p<0,001$ ). Порогове значення для GPI, при підвищенні якого діагностувався НАСГ, розраховано на рівні  $>1,49$ , а чутливість, специфічність, PPV та NPV відповідно становили 93,3%; 100%; 100% та 72,8%. Аналіз результатів діагностичного тесту для хворих із коморбідним перебігом НАСГ та ХХН вказує на те, AUROC для GPI становила 0,99 (95% ДІ 0,98–1,0;  $p<0,001$ ), також зросли чутливість та NPV відповідно до 96,8% і 87,2% при розрахованому оптимальному пороговому значенні GPI  $>1,52$ . Для GPI відзначено помірне підвищення порогового значення паралельно зі зростанням діагностичної цінності. Це є свідченням того, що підвищення ехогенності паренхіми печінки є чутливим маркером УСГ-сигналу для детекції зростання ступеня стеатозу.

**Висновок.** Таким чином, коморбідний перебіг НАСГ із ХХН характеризується вищим ступенем стеатозу печінки (гепато-ренальний індекс у 1,3 рази вищий у порівнянні з групою хворих на НАСГ,  $p<0,05$ ), та вищим діагностичним порогом значень гепаторенального індексу, який у сильній взаємозалежності корелює зі ступенем стеатозу печінки, визначеним за Steato-test ( $r=0,87$ ;  $p<0,001$ ).

**Перспективою подальших досліджень** у цьому напрямку є розробка способів профілактики та корекції встановлених змін у хворих залежно від форми неалкогольної жирової хвороби печінки за коморбідності із хронічною хворобою нирок.

## References

1. Babak OYa, Kolesnikova EV, Sytnik KA. Profilakticheskie meropriyatiya pri nealkogolnoy zhirovoy bolezni pecheni: suschestvuet li sposob snizit risk razvitiya zabollevaniya? [Preventive measures for non-alcoholic fatty liver disease: is there a way to reduce the risk of the disease?]. *Suchasna gastroenterol.* 2013; 3(71): 103-9. [Russian]



2. Kolesnyk MO, Gholubchykov MV, Sajdakova NO, et al. *Klasifikacija khvorob sechovoji systemy ta vedennja rehion-alnykh ta nacionalnoho rejestriv khvorykh z khronichnoju khvoroboju nyrok: Metod rekomendacii MOZ Ukrainy, AMN Ukrainy, Ukr Centr naukovoi med informacii i patentno-licenzijnoi roboty. K; 2006. 24 s. [Ukrainian]*
3. Baltieri L, Chaim EA, Chaim FDM, Utrini MP, Gestic MA, Cazzo E. Correlation between nonalcoholic fatty liver disease features and levels of adipokines and inflammatory cytokines among morbidly obese individuals. *Arq Gastroenterol.* 2018; 55(3): 247-51. PMID: 30540086. doi: 10.1590/S0004-2803.201800000-62
4. Bellizzi V, Cupisti A, Locatelli F, Bolasco P, Brunori G, Cancarini G, et al. "Conservative Treatment of CKD" study group of the Italian Society of Nephrology. Low-protein diets for chronic kidney disease patients: the Italian experience. *BMC Nephrol.* 2016; 17(1): 77. PMID: 27401096. PMCID: PMC4939662. doi: 10.1186/s12882-016-0280-0
5. Grander C, Grabherr F, Moschen AR, Tilg H. Non-alcoholic fatty liver disease: Cause or effect of metabolic syndrome. *Visc Med.* 2016; 32(5): 329-34. PMID: 27921044. PMCID: PMC5122994. DOI: 10.1159/000448940
6. Gray SP, Di Marco E, Okabe J, Szyndralewicz C, Heitz F, Montezano AC, et al. NADPH oxidase 1 plays a key role in diabetes mellitus-accelerated atherosclerosis. *Circulation.* 2013; 127 (18): 1888-902. PMID: 23564668. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.132159
7. Khukhlina OS, Antoniv AA, Dudka IV, Dudka T, Mandryk O. Peculiarities of the clinical course of non-alcoholic steatohepatitis against the background of the chronic kidney disease of the I-III stage with secondary arterial hypertension. *Georgian Medical News.* 2017; 9(270): 59-65. PMID: 28972485
8. Khukhlina OS, Antoniv AA, Kanovska LV, Mandryk O, Smandych V. The effectiveness of non-alcoholic steatohepatitis correction on the background of obesity with chronic kidney disease. *Georgian Medical News.* 2018; 10(283): 76-80. PMID: 30516498
9. Khukhlina OS, Antoniv AA, Kanovska LV, et al. The intensity of the antioxidant protection system and oxidative stress factors in patients with non-alcoholic steatohepatitis depending on the form of chronic kidney disease. *Georgian Medical News.* 2018; 3(276): 71-6.
10. Nouredin M, Mato JM, Lu SC. Nonalcoholic fatty liver disease: update on pathogenesis, diagnosis, treatment and the role of S-adenosylmethionine. *Exp Biol Med (Maywood).* 2015; 240(6): 809-20. PMID: 25873078. PMCID: PMC4818965. doi: 10.1177/1535370215579161
11. Zhang X, Lerman LO. The metabolic syndrome and chronic kidney disease. *Transl Res.* 2017 May; 183: 14-25. PMID: 28025032. PMCID: PMC5393937. doi: 10.1016/j.trsl.2016.12.004
12. Zhao H, Song X, Li Z, Wang X. Risk factors associated with nonalcohol fatty liver disease and fibrosis among patients with type 2 diabetes mellitus. *Medicine (Baltimore).* 2018; 97(37): e12356. PMID: 30212992. PMCID: PMC6156034.. doi: 10.1097/MD.00000000000012356

УДК 616.36-091.8:[616.36-003.826:616.61-002.3:613.25]

# **ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ НЕАЛКОГОЛЬНОГО СТЕАТОЗА ПЕЧЕНИ И СТЕАТОГЕПАТИТЕ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ НАЛИЧИЯ КОМОРБИДНОЙ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК**

**Хухлина О. С., Антонив А. А., Мандрик О. Є.,  
Ляхович О. Д., Косар Л. Ю.**

**Резюме.** Цель исследования – выяснение возможных изменений печени больных неалкогольным стеатозом печени и стеатогепатитом в зависимости от наличия коморбидной хронической болезни почек и ожирения.

Обследовано 384 больных неалкогольной жировой болезнью печени: из которых 84 больных неалкогольной жировой болезнью печени с ожирением I степени (1 группа), которая содержала 2 подгруппы: 32 больных неалкогольным стеатозом и 52 больных неалкогольным стеатогепатитом; 270 больных неалкогольной жировой болезнью печени с коморбидным ожирением I степени и хронической болезнью почек I-III стадии (2 группа), в том числе 110 больных неалкогольным стеатозом и 160 больных неалкогольным стеатогепатитом. Группу контроля составили 90 больных хронической болезнью почек I-III стадии с нормальной массой тела (3 группа). Средний возраст пациентов составил (45,8±3,81) лет.

Исследование показало, что при коморбидности с хронической болезнью почек у больных неалкогольным стеатозом индекс стеатоза печени был в 3,5 раза выше, чем у практически здоровых людей ( $p < 0,05$ ), в то время как у больных неалкогольным стеатогепатитом – в 4,6 раза выше ( $p < 0,05$ ), с наличием достоверной разницы между группами ( $p < 0,05$ ). Анализ показателя NASH-test указывает на наличие у больных неалкогольным стеатозом с хронической болезнью почек признаков метаболического синдрома с развитием вероятного (возможного) неалкогольного стеатогепатита (рост показателя в 2,6 раза,  $p < 0,05$ ).

Таким образом, коморбидность течения неалкогольного стеатогепатита с хронической болезнью почек характеризуется высокой степенью стеатоза печени (гепаторенальный индекс в 1,3 раза выше по



сравнению с группой больных неалкогольным стеатогепатитом,  $p < 0,05$ ), и выше диагностическим порогом значений гепаторенального индекса, который значительно коррелирует со степенью стеатоза печени, определенным по Steato-test ( $r = 0,87$ ;  $p < 0,001$ ).

**Ключевые слова:** неалкогольная жировая болезнь печени, хроническая болезнь почек, гепаторенальный индекс.

UDC 616.36-091.8:[616.36-003.826:616.61-002.3:613.25]

# **The Features of the Nonalcoholic Steatosis and Steatohepatitis depending on the Presence of Comorbid Chronic Kidney Disease**

**Khukhlina O. S., Antoniv A. A., Mandryk O. Ie.,  
Lyakhovich O. D., Kosar L. Yu.**

**Abstract.** *The purpose of the study was to find out the likely changes in the liver of patients with non-alcoholic liver steatosis and steatohepatitis depending on the presence of comorbid chronic kidney disease and obesity.*

**Material and methods.** 384 patients with non-alcoholic fatty liver disease were examined: 84 of them with non-alcoholic fatty liver disease with obesity of the I degree (1 group). This group contained 2 subgroups: 32 patients with non-alcoholic steatosis and 52 patients with non-alcoholic steatohepatitis. Group 2 included 270 patients with non-alcoholic fatty liver disease with comorbid obesity of the I degree and chronic kidney disease I-III stage, 110 of them were with non-alcoholic steatosis and 160 patients with non-alcoholic steatohepatitis. The control group consisted of 90 patients with chronic kidney disease of the I-III stage with normal body weight (group 3). The average age of patients was  $(45.8 \pm 3.81)$  years.

**Results and discussion.** The study showed that in the case of patients with chronic kidney disease, the index of steatosis in the liver was 3.5 times higher than in the practically healthy persons ( $p < 0,05$ ), whereas in patients with NASH it was 4.6 fold higher ( $p < 0,05$ ) with the presence of a probable difference between the groups ( $p < 0,05$ ). The analysis of the NASH-test indicates that metabolic syndrome with the development of probable (possible) non-alcoholic steatohepatitis (increase in the rate of 2.6 times,  $p < 0,05$ ) in patients with non-alcoholic steatosis with chronic kidney disease.

**Conclusions.** The comorbidity of non-alcoholic steatohepatitis with chronic kidney disease was characterized by a higher degree of liver steatosis (hepatorenal index 1.3 times higher than the group of patients with NASH,  $p < 0,05$ ), and the higher diagnostic threshold of values of the hepatotoxic index, which in strong interdependence correlates with the degree of steatosis of the liver, determined by Steato-test ( $r = 0.87$ ;  $p < 0,001$ ).

The prospect of further research in this direction is development of methods for prevention and correction of established changes in patients depending on the form of non-alcoholic fatty liver disease for comorbidity with chronic kidney disease.

**Keywords:** non-alcoholic fatty liver disease, chronic kidney disease, obesity, hepatorenal index.

*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 06.06.2019 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs04.05.244

UDC [616.379-008.64-056.257-002]-078:577.17.083.185:616.12-008.331.1

Shelest B. O.

## HYPERTENSION GRADE INFLUENCE ON INFLAMMATION AND ADROPIN LEVEL IN DIABETIC PATIENTS WITH OBESITY

Kharkiv National Medical University, Ukraine

shelestb@ua.fm

The article deals with the question of the arterial hypertension grade influence on the levels of pro-inflammatory interleukin-6 and adropin in hypertensive patients. Considering the relationship between hypertension and obesity and diabetes mellitus type 2, it was important to determine the levels of inflammatory markers in patients with isolated hypertension and in patients with concomitant hypertension, obesity and diabetes, depending on the degree of blood pressure.

*The purpose of the work* was to reveal an influence of the grade of arterial hypertension on inflammation indicators depending on the presence of concomitant pathologists.

*Material and methods.* The study involved 127 patients with hypertension of stage II, 1-2nd degree, 42% men, the average age was  $61.9 \pm 6.1$  years. Patients were divided into groups depending on the degree of hypertension: the first consisted of 68 patients with grade 1 arterial hypertension; the second, 59 patients with grade II hypertension, each group being divided into 3 subgroups: the 1<sup>st</sup> – with isolated course of hypertension, the 2<sup>nd</sup> – combination of hypertension with obesity, and the 3<sup>rd</sup> – polymorbid hypertensive patients with obesity and type 2 diabetes.

*Results and discussion.* The study results showed that there is a general pattern for all groups in the form of elevated levels of pro-inflammatory interleukin-6 in patients with hypertension compared to control. At the same time, the difference when comparing control and isolated course of hypertension of I grade was unreliable ( $p > 0.05$ ). In the group of patients with isolated arterial hypertension, the level of adropin in patients with II grade of hypertension was significantly lower than the control group, but was not significant in case of comparison I grade with control group ( $p > 0.05$ ). In patients with both grades I and II hypertension when combined with diabetes mellitus and obesity, difference of adropin levels achieved the values of reliability compared to control group ( $p < 0.01$ ). There were no statistically significant differences in the levels of interleukin-6 and adropin between grade I and II of arterial hypertension, except for the group of patients with isolated hypertension, where this difference turned out to be significant ( $p < 0.05$ ).

*Conclusions.* The degree of increase in hypertension affects the concentrations of adropin and interleukin-6, and this effect is more pronounced in an isolated course of hypertension, while in patients with arterial hypertension in combination with diabetes and obesity, this effect is not so significant. This difference may be determined by the additional potentiation effect of obesity and diabetes on inflammatory markers.

**Keywords:** inflammation, arterial hypertension, obesity, diabetes mellitus, adropin.

**The work interrelation with scientific programs, plans, themes.** This research is a fragment of the scientific work of the department of internal and occupational diseases of the KhNMU "Improvement of the cardiovascular risk assessment for patients with chronic obstructive pulmonary disease", state registration № 0116U004989.

**Introduction.** A variety of modern data confirms links of inflammation with hypertension [3, 15]. The relationship between obesity and arterial hypertension is considered to be causal relationships, due to the potential two-way relationship between high blood pressure and obesity [6].

Nowadays studies confirm the fact that obesity is considered highly associated with low-grade inflammation. Fatty tissue plays an important role as an endocrine organ, expressing cytokines: IL-1, IL-6, TNF $\alpha$ , leptin, resistin. Adipocytes by producing these peptides lead to the chronic inflammation, which diverges from usual type of inflammation due to the absence of typical signs of inflammation, but it is similar due to the same disorders caused by typical inflammation mediators [2].

Obesity can be the reason of a pro-inflammatory condition through the rising levels of inflammatory peptides: interleukins, and diminishing of adiponectin. Obese patients have increased IL-6 that effect the liver to produce CRP. At the same time, obesity reduces adiponectin concentration. Moreover, the inflammation causes vascular and endothelial dysfunction through depression nitric oxide and increased oxidative stress. Moreover, oxidative stress together with inflammation instigates hypertension, atherosclerosis, and metabolic disorders [7].

Interleukin-10 is considered to be a major anti-inflammatory cytokine synthesized by activated T-helper type 2 (Th2), basophils, oversaturated cells, and switching B-lymphocytes to IgE production. It inhibits the synthesis of activated monocytes of proinflammatory cytokines - TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8, suppresses IL-2, and therethrough enhances anti-inflammatory response. The genes of these ILs are located in one cluster on the chromosomal site 5q24-31, which is adhered with atopic inflammation that was repeatedly shown [8].

Recent studies of insulin resistance suggest that some peptides (e.g. irisin, vaspin, vsfatin, adropin) are secreted by several tissues (muscle, liver, and adipose tissue) regulating lipid and carbohydrate metabolism in key insulin-targeting tissues. [5,11,16]. Adropin is important for energy homeostasis, lipid metabolism and maintains insulin sensitivity [12]. Kumar et al. showed that adropin protected from obesity-related hyperinsulinemia and hepatostathosis by regulating lipids and glucose metabolism [12].

Actually, recent investigations expanded our knowledge of the mechanisms supporting the energy homeostasis by adropin, but many issues remain unresolved. This situation makes us review traditional diagnosis considering the new information, in particular on adropin, due to accumulated data about the last one.

**The purpose of the study** was to compare the levels of inflammatory interleukin-6 and adropin in hypertensive obese patients with diabetes mellitus 2 type according to the grade of hypertension.

**Material and methods.** 127 patients with arterial hypertension were examined, which were divided into 2 groups according to the level of blood pressure level. The first group consisted of 68 patients with arterial hypertension II stage 1 degree (less than 160 mm Hg.), which included patients with isolated AH – 24 patients, with hypertension and obesity – 21 patients and with hypertension, diabetes and obesity – 23 patients. The second group (SBP over 160 mm Hg.) included 59 patients who were diagnosed with arterial hypertension of II stage 2 degree, which also were divided into 3 subgroups: the first subgroup had 23 patients with isolated hypertension, the 2<sup>nd</sup> subgroup included 19 patients with obesity, and the 3<sup>rd</sup> one encompassed 17 patients with hypertension and with diabetes and obesity. The average age of the subjects was  $61.9 \pm 6.1$  years, males were 42%. The mean values of systolic blood pressure (SBP) in the examined patients were  $163.5 \pm 7.9$  mm Hg, and the mean diastolic blood pressure (DBP) was  $95.3 \pm 4.9$  mm Hg. The heart rate (HR) was  $85.9 \pm 7.9$  beats per minute. Chronic heart failure was not severe than II class NYHA. The study also included 20 peo-

ple without signs of hypertension, diabetes and obesity (heart rate was not beyond the norm) as a control group (their average age was 51.5 years, 40 to 59 years, men were 12, women – 8). All enrolled patients signed patient informed consent, the study conducted in accordance to the Helsinki Declaration of the World Medical Association, the Statute of the Ukrainian Bioethics Association, the standard provisions on ethics of the Ministry of Health of Ukraine No. 66 dated February 13, 2006.

The groups were matched by sex, age, severity of the clinical condition, concomitant pathology. A statistical analysis was done with help of Statistica 8.0 software, as the distribution was close to the normal parametric methods were used, and results are presented as  $M \pm m$ .

**Results and discussion.** There is a general pattern for all groups in the form of increased levels of proinflammatory IL-6 in all hypertensive patients compared with the control. At the same time, this difference did not reach reliability when comparing the control and the isolated course of hypertension of I grade ( $p > 0.05$ ). Analysis of the interleukins concentrations showed significant increasing its levels in patients with isolated arterial hypertension II grade and in the groups when combined with obesity and the group with combination of obesity and diabetes mellitus 2 type compared with the control group ( $p > 0.05$ ).

In a combined course of hypertension with obesity and in a group with comorbidity of hypertension with obesity and diabetes, there was the most marked increasing of IL-6 compared to control ( $p < 0.01$ ). Significant differences between I grade and II grade of hypertension were not found, except the group of patients with only hypertension where this difference reached the value of statistical significance ( $p < 0.05$ ).

This indicates a subclinical course of inflammation in patients with arterial hypertension combined with obesity. When combined with both obesity and diabetes, inflammation became more valuable.

Obviously, such a process can be considered as a consequence of obesity, accompanied by the action of intermediate toxic substances, products of metabolism of fatty acids and proliferation of cells of the macrophage type in adipose tissue [10] (**Figure**).

In the group of patients with isolated arterial hypertension, the level of adropin in patients with II grade of hypertension was significantly lower than the control group, but did not reach the values of reliability in case of I grade compared with controls ( $p > 0.05$ ). Adropin decreased significantly in the group of patients with combination of hypertension I and II grades and obesity in comparison with controls ( $p < 0.05$ ). In patients with both grades I and II of hypertension when combined with diabetes mellitus and obesity,

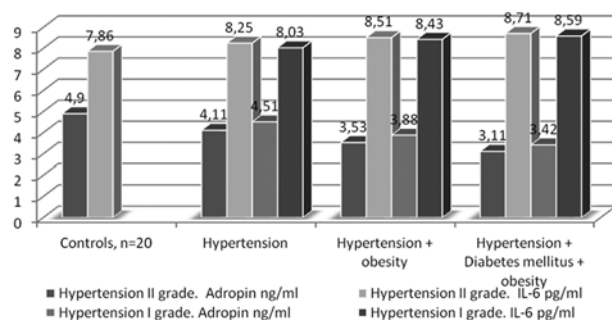


**Fig.** Levels of adropin and interleukin-6 in dependence of hypertension grade

difference of adropin levels also achieved the values of reliability compared to control group ( $p < 0.01$ ).

In the group of patients with isolated hypertension diminished adropin level in II grade compared to I grade was significant ( $p < 0.05$ ), but in the rest of groups with comorbidity – combined with obesity and in combination with both obesity and diabetes mellitus 2 type – significant differences between the grades of hypertension was not noted ( $p > 0.05$ ).

To some extent, our findings correlate with the Gulen's investigation. Gulen showed that the adropin levels did not differ significantly between the patients with or without target organ damage, and at the same time adropin was reliably increased in normotensive patients compared to hypertensive ones ( $p < 0.001$ ) [9].

The work of Bolayir found a significant link between night-time blood pressure and adropin, hsCRP levels. They suggested that low adropin level in non-dipper hypertensive patients correlates with elongated influence of increased blood pressure [1].

Adoprin, by increasing the level of eNOS, is involved in endothelial function and inhibition of atherosclerosis [14]. This peptide may be an important, unfavorable component of cardiometabolic disease. This thesis was confirmed by Yu et al. clinical studies [17]. They found that patients with stable ischemic heart disease had lower serum adropin concentrations compared with the corresponding control group, and patients with myocardial infarction had lower adropin concentrations than those with persistent coronary heart disease.

Demircelik et al. [4] showed that serum adropine had lower levels in patients with late SVG occlusion compared to the control group with SVG patent. They

concluded that circulating levels of adropin might be the new marker of occlusion of SVG. CAD is often associated with insulin resistance and T2DM. However, it is unclear whether there is a coexistence of CAD and T2DM, which are potentially reducing the levels of adropin.

Adipose tissue secretes matter adipokines, which lead to a variety of metabolic effects. They affect the functions and system of the organism in the brain, liver, muscle, endothelium, immune system. Inflammatory disorders in hypertension can be considered to be an important factor determining the origin and course of the disease, and the cause of its deterioration, development and progression of hypertension. Mechanisms of inflammatory effects can have immunological and hemodynamic, intoxicative and genetic basis.

Mechanisms of immunological disorders that damage the tissue are hypercoagulation due to the violation of the regulatory function of procoagulants, the activation of  $\beta$ -lipidocytes and complement, therefore leads to the formation of immune complexes, as well as the formation of proinflammatory cytokines [13].

**Conclusions.** Levels of interleukins 6 in patients with isolated arterial hypertension were elevated compared to the control group, meanwhile when hypertension was combined with obesity and in comorbidity with diabetes and obesity, such difference was more perceivable.

The degree of hypertension influence on the adropin and interleukin concentrations, and this influence was more pronounced in case of isolated course of hypertension, but in hypertensive patients combined with diabetes and obesity this influence was not so considerable. Such difference is possibly determined by additional potentiating action of obesity and diabetes on the inflammatory markers. The changes of inflammatory agents and novel signaling peptides are important in understanding of progressing of hypertension course and can help to find new diagnostic and therapeutic approaches in patients with comorbidity, but further investigations are needed.

**Prospects for further research** reside in a deeper study of various new and well-studied pro-inflammatory and anti-inflammatory agents in hypertensive patients with comorbidity.

## References

1. Bolayir HA, Kivrak T, Gunes H, Bolayir A, Karaca I. Adropin and circadian variation of blood pressure. *Kardiol Pol.* 2018; 76(4): 776-82. PMID: 29313563. doi: 10.5603/KP.2018.0006
2. Castro AM, Macedo-de la Concha LE, Pantoja-Meléndez CA. Low-grade inflammation and its relation to obesity and chronic degenerative diseases. *Revista Médica del Hospital General de México.* 2017; 80(2): 101-5. doi: 10.1016/j.hgmx.2016.06.011

3. De Miguel C, Rudemiller NP, Abais JM, Mattson DL. Inflammation and hypertension: new understandings and potential therapeutic targets. *Curr Hypertens Rep.* 2015; 17(1): 507. PMID: 25432899. PMCID: PMC4418473. doi: 10.1007/s11906-014-0507-z
4. Demircelik B, Cakmak M, Nazli Y, Gurel OM, Akkaya N, Cetin M, et al. Adropin: A new marker for predicting late saphenous vein graft disease after coronary artery bypass grafting. *Clin Invest Med.* 2014; 37 (5): E338-44. PMID: 25282140. doi: 10.25011/cim.v37i5.22014
5. Dimova R, Tankova T. The role of vaspin in the development of metabolic and glucose tolerance disorders and atherosclerosis. *Biomed Res Int.* 2015; 2015: 1–7. DOI: 10.1155/2015/823481
6. Druzhylov MA, Druzhylova OYu, Beteleva YuE, Kuznetsova TYu. Ozhyrenye kak faktor serdechno-sosudystoho ryzyka: aktsent na kachestvo y funktsionalnuiu aktyvnost zhyrovoy tkany. *Rossyiskiy kardyolohicheskiy zhurnal.* 2015; 4 (120): 111-7. [Russian] doi: 10.15829/1560-4071-2015-4-111-117
7. Ellulu MS, Patimah I, Khaza'ai H, Rahmat A, Abed Y. Obesity and inflammation: the linking mechanism and the complications. *Arch Med Sci.* 2017; 13(4): 851–63. PMID: 28721154. PMCID: PMC5507106. doi: 10.5114/aoms.2016.58928
8. Frejdin M.B. Molekuljarno-geneticheskie issledovanija komorbidnosti. *Bjulleten' sibirskoj medicyny.* 2015; 14(6): 94–6. [Russian]
9. Gulen B, Eken C, Kucukdagli OT, Serinken M, Kocyigit A, Kilic E, Uyarel H. Adropin levels and target organ damage secondary to high blood pressure in the ED. *Am J Emerg Med.* 2016; 34(11): 2061–4. PMID: 27592461. DOI: 10.1016/j.ajem.2016.04.014
10. Helmersson-Karlqvist J. 24-Hour ambulatory blood pressure associates inversely with prostaglandin F (2 $\alpha$ ), interleukin-6 and F(2)-isoprostane formation in a Swedish population of older men. *Int J Clin Exp Med.* 2012; 5(2): 145-53. PMID: 22567175. PMCID: PMC3342711
11. Kong Q, Xia M, Liang R, Li L, Cu X, Sun Z, Hu J. Increased serum visfatin as a risk factor for atherosclerosis in patients with ischaemic cerebrovascular disease. *Singapore Med J.* 2014; 55(7): 383–7. PMID: 25091888. PMCID: PMC4291965. DOI: 10.11622/smedj.2014091
12. Kumar GK, Zhong J, Gao S, Rossi J, McGuinness OP, Halmen HH, et al. Adropin deficiency is associated with increased adiposity and insulin resistance. *Obesity.* 2012; 20(7): 1394–402. PMID: 22318315. PMCID: PMC3905465. DOI: 10.1038/oby.2012.31
13. Levi M, van der Poll T. Inflammation and coagulation. *Crit Care Med.* 2010; 38(2 Suppl): 26-34. PMID: 20083910. DOI: 10.1097/CCM.0b013e3181c98d21
14. Lovren F, Pan Y, Quan A, Singh KK, Shukla PC, Gupta M, et al. Adropin is a novel regulator of endothelial function. *Circulation.* 2010; 122(11 Suppl): S185–92. PMID: 20837912. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.931782
15. Quynh N. Dinh, Grant R. Drummond, Christopher G. Sobey, Sophocles Chrissobolis. Roles of Inflammation, Oxidative Stress, and Vascular Dysfunction in Hypertension. *BioMed Research International.* 2014; 2014 (Article ID 406960): 11. PMID: 25136585. PMCID: PMC4124649. DOI: 10.1155/2014/406960
16. Yan B, Shi X, Zhang H, Pan L, Ma Z, Liu S, et al. Association of serum irisin with metabolic syndrome in obese Chinese adults. *PLoS ONE.* 2014; 9(4): e94235. PMID: 24709991. PMCID: PMC3978033. DOI: 10.1371/journal.pone.0094235
17. Yu H, Zhao P, Wu M, Liu J, Yin W. Serum adropin levels are decreased in patients with acute myocardial infarction. *Regul Pept.* 2014; 190–191: 46–9. PMID: 24731968. DOI: 10.1016/j.regpep.2014.04.001

УДК [616.379-008.64-056.257-002]-078:577.17.083.185:616.12-008.331.1

## ВПЛИВ СТУПЕНЯ ГІПЕРТОНІЇ НА ЗАПАЛЕННЯ І РІВЕНЬ АДРОПІНУ У ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ З ОЖИРІННЯМ

**Шелест Б. О.**

**Резюме.** В роботі розглядається оцінка впливу ступеня артеріальної гіпертензії на рівні прозапального інтерлейкіну-6 і адропіну. Виходячи з даних про взаємозв'язок гіпертензії з ожирінням і цукровим діабетом 2 типу, уявлялося важливим визначити рівні запальних маркерів у хворих з ізолюваним перебігом гіпертензії і у пацієнтів з поєднаним перебігом гіпертонії, ожиріння та цукрового діабету в залежності від підвищення артеріального тиску. Дана робота дозволила виявити відмінність в рівні впливу гіпертензії на показники запалення в залежності від наявності супутньої патології.

У дослідженні взяли участь 127 хворих з артеріальною гіпертензією II стадії, 1-2-го ступеня, 42% чоловіків, середній вік склав  $61.9 \pm 6.1$  років. Хворі були розділені на групи в залежності від ступеня АГ: першу склали 68 пацієнтів з артеріальною гіпертензією 1 ступеня; другу – 59 хворих з II ступенем АГ, при цьому кожна група розбивалася на 3 підгрупи: 1 – з ізолюваним перебігом АГ, 2 поєднання АГ з ожирінням і 3 поліморбідних гіпертензивні пацієнти з ожирінням і цукровим діабетом 2 типу.

У дослідженні показано, що існує загальна тенденція у гіпертензивних пацієнтів з усіх груп у вигляді підвищених рівнів прозапального інтерлейкіна-6 порівняно з контролем. У групі пацієнтів з ізолюваним



перебігом артеріальної гіпертензії II-го ступеня рівень адропіну виявився значно нижчим значень контрольної групи, але при порівнянні гіпертензії I ступеня з контролем різниця в концентрації адропіну не досягнула статистичної значущості ( $p > 0,05$ ). Було встановлено, що статистично значущих відмінностей в рівнях інтерлейкіну-6 і адропіна між I і II ступенем артеріальної гіпертонії виявлено не було, за винятком групи пацієнтів з ізольованою АГ, де ця різниця досягла статистичної значущості ( $p < 0,05$ ).

Ступінь гіпертонії впливає на концентрації адропіна і інтерлейкіну-6, причому цей вплив більш виражений при ізольованому перебігу гіпертонії, при цьому у пацієнтів з артеріальною гіпертонією в поєднанні з діабетом і ожирінням цей вплив стає менш значимим.

**Ключові слова:** запалення, артеріальна гіпертензія, ожиріння, цукровий діабет, адропін.

УДК [616.379-008.64-056.257-002]-078:577.17.083.185:616.12-008.331.1

## ВЛИЯНИЕ СТЕПЕНИ ГИПЕРТОНИИ НА ВОСПАЛЕНИЕ И УРОВЕНЬ АДРОПИНА У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ С ОЖИРЕНИЕМ

*Шелест Б. А.*

**Резюме.** Современные данные свидетельствуют о взаимосвязи гипертензии с ожирением и сахарным диабетом 2 типа. *Целью работы* было определить различие в уровне влияния артериальной гипертензии на показатели воспаления в зависимости от наличия сопутствующей патологии.

В исследовании приняли участие 127 больных с артериальной гипертензией II стадии, 1-2-й степени, 42% мужчин средний возраст составил  $61,9 \pm 6,1$  лет. Больные были разделены на группы в зависимости от степени АГ: первую составили 68 пациентов с артериальной гипертензией 1 степени; вторую – 59 больных со II степенью АГ, при этом каждая группа разбивалась на 3 подгруппы: 1 – с изолированным течением АГ, 2 – сочетание АГ с ожирением и 3 – полиморбидные гипертензивные пациенты с ожирением и сахарным диабетом 2 типа.

В исследовании показано, что существует общая тенденция для гипертензивных пациентов из всех групп в виде повышенных уровней провоспалительного интерлейкина-6 по сравнению с контролем. В группе пациентов с изолированной артериальной гипертензией II степени уровень адропина был значительно ниже, чем в контрольной группе, при этом разница не достигала статистической значимости в случае сравнения I степени гипертензии с контролем ( $p > 0,05$ ). Было установлено что статистически значимых различий в уровнях интерлейкина-6 и адропина между I и II степенью артериальной гипертонии обнаружено не было, за исключением группы пациентов с изолированной АГ, где эта разница оказалась значимой ( $p < 0,05$ ). Степень повышения артериальной гипертензии оказывает воздействие на концентрации адропина и интерлейкина-6, причем это влияние более выражено при изолированном течении гипертонии, при этом у пациентов с артериальной гипертонией в сочетании с диабетом и ожирением это влияние не столь значительно.

**Ключевые слова:** воспаление, артериальная гипертензия, ожирение, сахарный диабет, адропин.

*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 05.06.2019 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/JMBS04.05.249

УДК 616. 33-008.28-053.9

Шупер В. О.<sup>1</sup>, Шупер С. В.<sup>2</sup>, Рикова Ю. О.<sup>3</sup>,  
Трефаненко І. В.<sup>1</sup>, Шумко Г. І.<sup>1</sup>

## ОПТИМІЗАЦІЯ ДІАГНОСТИКИ РЕСПІРАТОРНИХ ЕКСТРАЕЗОФАГЕАЛЬНИХ СИМПТОМІВ ГАСТРОЕЗОФАГЕАЛЬНОЇ РЕФЛЮКСНОЇ ХВОРОБИ

<sup>1</sup>ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет», Чернівці<sup>2</sup>Чернівецький державний університет ім. Ю. Федьковича, Україна<sup>3</sup>ВДНЗ України «Харківський державний медичний університет»

sssrug@gmail.com

Проблема діагностики та лікування гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби останнім часом привертає до себе увагу лікарів різних країн світу у зв'язку з ростом її поширеності, особливо у хворих похилого віку, широким спектром скарг екстраєзофагеального характеру, розвитком серйозних ускладнень.

*Метою роботи* було за допомогою модифікованого опитувальника GERD-Q вивчити поширеність респіраторних екстраєзофагеальних симптомів гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби у хворих похилого віку.

Дослідження проведене шляхом анкетування хворих, даних езофагогастродуоденоскопії та спірометрії. Типові та респіраторні екстраєзофагеальні симптоми гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби верифікували за допомогою модифікованого опитувальника GERD-Q (10 питань 0-3 бали за кожне). Додатково опитували щодо харчової поведінки, тютюнопаління, вживання кави та алкоголю. За допомогою модифікованого опитувальника GERD-Q оцінено ефективність антисекреторної терапії інгібітором протонної помпи омепразолом 40 мг/д на симптоми гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби через 7 днів та 1 місяць від початку лікування.

Обстежено 60 хворих із типовими для гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби скаргами (38 жінок, 22 чоловіка), середній вік  $65,5 \pm 7,4$  років. У 75% хворих виявлено наявність респіраторних екстраєзофагеальних симптомів гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби (25% – «нижній» тип, 50% – «верхній»). За допомогою езофагогастродуоденоскопії гастроєзофагеальну рефлюксну хворобу без езофагіту виявлено в 73,3% хворих із респіраторними екстраєзофагеальними симптомами гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби, наявність езофагіту I-II стадії – у 26,7% хворих. Ознаки бронхообструктивного синдрому за даними спірометрії виявлено у 18,2% хворих із гастроєзофагеальною рефлюкс-

ною хворобою без езофагіту та у 44,5% хворих на гастроєзофагеальну рефлюксну хворобу із езофагітом. Виразність бронхообструктивного синдрому прямо корелювала з тривалістю гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби, наявністю шкідливих звичок. Згідно результатів, отриманих по модифікованому опитувальнику GERD-Q, сума балів у хворих із респіраторними екстраєзофагеальними симптомами гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби без езофагіту в середньому складала  $15,25 \pm 2,15$ , у хворих із респіраторними екстраєзофагеальними симптомами гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби із езофагітом –  $21,82 \pm 4,14$ . Оцінка результатів лікування по модифікованому опитувальнику GERD-Q виявила вірогідну позитивну динаміку у зменшенні суми балів за шкалою через 1 тиждень до  $12,61 \pm 2,12$  у хворих із респіраторними екстраєзофагеальними симптомами гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби без езофагіту та до  $18,32 \pm 3,11$  у хворих із респіраторними екстраєзофагеальними симптомами гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби із езофагітом. Через 4 тижні суми балів за модифікованим опитувальником GERD-Q були  $6,58 \pm 1,76$  та  $8,64 \pm 2,34$  відповідно.

Таким чином, у хворих похилого віку частота респіраторних екстраєзофагеальних симптомів гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби збільшується у порівнянні із загальною популяцією. Важкість проявів респіраторних екстраєзофагеальних симптомів гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби («нижній» тип, бронхообструктивний синдром) корелює із прогресуванням гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби, розвитком езофагіту, неправильним способом життя. Лікування омепразолом протягом 4 тижнів було ефективним в усіх хворих за даними модифікованого опитувальника GERD-Q. Враховуючи неповне зникнення респіраторних екстраєзофагеальних симптомів гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби, хворим рекомендовано

продовження призначеної терапії до 8 тижнів та модифікацію способу життя.

**Ключові слова:** гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба, респіраторні екстраєзофагеальні симптоми, опитувальник GERD-Q, діагностика, 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» № держ. реєстрації 0114U002475.

**Вступ.** Проблема діагностики та лікування гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби (ГЕРХ) останнім часом привертає до себе увагу лікарів різних країн світу у зв'язку з ростом поширеності ГЕРХ, особливо у хворих похилого віку, широким спектром скарг екстраєзофагеального характеру, розвитком серйозних ускладнень [1, 2, 3]. Епідеміологічні дані свідчать, що захворюваність на ГЕРХ в Україні становить більше 11%, а розповсюдженість зростає зі збільшенням віку пацієнтів, що призводить до зміни структури клінічної картини хвороби та домінування позастравохідних проявів захворювання (некардіального болю за грудиною, перебоїв у роботі серця, хронічного сухого кашлю). Саме тому у людей похилого віку ГЕРХ представляє собою не тільки окрему гастроентерологічну проблему, а і фактор ускладнення діагностики та лікування ішемічної хвороби серця, артеріальної гіпертензії, порушень серцевого ритму, хронічних обструктивних захворювань легень, бронхіальної астми тощо [4].

Збільшення поширеності ГЕРХ у людей похилого віку пов'язано зі зростанням кількості факторів розвитку гастроєзофагеального рефлюксу за рахунок збільшення маси тіла хворих, підвищення тиску в абдомінальній порожнині, ослаблення моторики стравоходу і зменшення тону нижнього стравохідного сфінктера, збільшення частоти діафрагмальної кили, ослаблення захисних властивостей епітелію, зменшення кількості слини і вмісту в ній бікарбонатів, прийому медикаментів, які збільшують ризик гастроєзофагеального рефлюксу (антигіпертензивні, нітрати, нестероїдні протизапальні препарати, ацетилсаліцилова кислота) [4, 5].

Позастравохідні симптоми ГЕРХ проявляються у вигляді кардіальних, респіраторних, отоларингологічних та стоматологічних «масок», що, на фоні зменшення частоти та інтенсивності типових проявів, ускладнює діагностику та лікування таких хворих [2, 6].

Ще однією стороною проблеми стає застосування інвазивних методів верифікації діагнозу

ГЕРХ у хворих похилого віку [7, 8]. Добовий рН-моніторинг, езофагеальна манометрія та інші методи, залишаючись «золотим стандартом» діагностики, мають деякі обмеження та протипоказання у літніх людей. Тому розробка та впровадження неінвазивних діагностичних засобів (опитувальники тощо) є актуальним та перспективним шляхом діагностики ГЕРХ, особливо у людей похилого віку та при домінуванні позастравохідних симптомів цього захворювання [4, 5, 9].

**Мета роботи.** За допомогою модифікованого опитувальника (МО) GERD-Q вивчити поширеність респіраторних екстраєзофагеальних симптомів ГЕРХ у хворих похилого віку.

**Матеріал та методи дослідження.** Під спостереженням знаходилося 60 хворих із типовими для ГЕРХ скаргами (38 жінок, 22 чоловіка), середній вік  $65,5 \pm 7,4$  років, які не палять, не приймають інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту та мають нормальну рентгенологічну картину легень. Критерієм виключення із дослідження була наявність діагностованої бронхіальної астми, ХОЗЛ, інших гострих та хронічних захворювань бронхолегеневої системи. Дослідження проведене шляхом добровільного анкетування хворих, даних езофагогастродуоденоскопії (ЕФГДС) та спірометрії.

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.

Модифікований опитувальник (МО GERD-Q) розроблений на базі стандартної анкети GERD-Q, яка широко застосовується в усьому світі для первинної діагностики ГЕРХ (табл. 1) [7, 8, 9, 10].

Згідно рекомендаціям до застосування цієї анкети, печія і регургітація – свідчать на користь діагнозу ГЕРХ (характеристики ГЕРХ за Монреальським визначенням); нудота і епігастральний біль – прояви, що ставлять діагноз ГЕРХ під сумнів, також окремо оцінюється вплив наявних ознак захворювання на якість життя хворих (питання 5 та 6) [11, 12, 13].

Для досягнення мети дослідження була проведена модифікація стандартного опитувальника із додаванням спеціальних питань щодо наявності респіраторних екстраєзофагеальних симптомів (РЕЕС) ГЕРХ (табл. 2). Типові та РЕЕС ГЕРХ верифікували за допомогою МО GERD-Q (10 питань 0–3 бали за кожне).

**Таблиця 1** – Стандартна Анкета опитувальник при ГЕРХ – GERD-Q

| Питання                                                                                                                  | 0 днів | 1 день | 2–3 дні | 4–7 днів |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|--------|---------|----------|
| Як часто у вас виникає печія?                                                                                            | 0      | 1      | 2       | 3        |
| Як часто Ви відчуваєте закидання їжі чи рідини у глотку чи рот?                                                          | 0      | 1      | 2       | 3        |
| Як часто у Вас виникає біль у верхній частині живота?                                                                    | 3      | 2      | 1       | 0        |
| Як часто у Вас виникає нудота?                                                                                           | 3      | 2      | 1       | 0        |
| Як часто у Вас виникає порушення сну у зв'язку із печією та регургітацією?                                               | 0      | 1      | 2       | 3        |
| Як часто Ви застосовуєте ліки для лікування печії чи регургітації (антациди чи препарати, які Вам порекомендував лікар)? | 0      | 1      | 2       | 3        |

**Таблиця 2** – Модифікований опитувальник при ГЕРХ – MO GERD-Q

| Група | Питання                                                                                                                  | 0 днів | 1 день | 2–3 дні | 4–7 днів |
|-------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|--------|---------|----------|
| A     | Як часто у вас виникає печія?                                                                                            | 0      | 1      | 2       | 3        |
|       | Як часто Ви відчуваєте закидання їжі чи рідини у глотку чи рот?                                                          | 0      | 1      | 2       | 3        |
| B     | Як часто у Вас виникає охриплість голосу?                                                                                | 0      | 1      | 2       | 3        |
|       | Як часто Ви помічаєте покахування?                                                                                       | 0      | 1      | 2       | 3        |
|       | Як часто у Вас виникає відчуття підвищеного слизоутворення у горлі?                                                      | 0      | 1      | 2       | 3        |
| C     | Як часто Вас турбує кашель (особливо в нічний час, або після прийому їжі) ?                                              | 0      | 1      | 2       | 3        |
|       | Як часто Вас турбує задишка із утрудненим видихом, особливо після прийому їжі?                                           | 0      | 1      | 2       | 3        |
|       | Як часто у Вас виникає нічне хрюпіння із паузами в диханні?                                                              | 0      | 1      | 2       | 3        |
| D     | Як часто у Вас виникає порушення сну у зв'язку із печією та регургітацією?                                               | 0      | 1      | 2       | 3        |
|       | Як часто Ви застосовуєте ліки для лікування печії чи регургітації (антациди чи препарати, які Вам порекомендував лікар)? | 0      | 1      | 2       | 3        |

Після заповнення хворими анкети проводили сумарну оцінку виразності проявів у балах, а також наявність «верхнього» чи «нижнього» типу РЕЕС. Критерієм наявності ГЕРХ була кількість балів  $\geq 8$  (група питань A+D), виникнення «верхнього» типу РЕЕС –  $\geq 6$  (група питань B), «нижнього» типу –  $\geq 6$  (група питань C).

Вплив наявних ознак на якість життя хворих оцінювали за групою D питань у MO GERD-Q. Додатково опитували хворих щодо харчової поведінки, тютюнопаління, вживання кави та алкоголю (табл. 3).

Наявність та виразність рефлюкс-езофагіту оцінювали за допомогою результатів ЕГДС на

**Таблиця 3** – Результати проведеного опитування за MO GERD-Q

| Група | Питання                                                                                                                  | Хворі (n=60; %) | Бали (M $\pm$ m) |
|-------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|------------------|
| A     | Як часто у вас виникає печія?                                                                                            | 60 (100%)       | 2,61 $\pm$ 0,16  |
|       | Як часто Ви відчуваєте закидання їжі чи рідини у глотку чи рот?                                                          | 56 (93,3%)      | 2,82 $\pm$ 0,23  |
| B     | Як часто у Вас виникає охриплість голосу?                                                                                | 26 (43,3%)      | 2,33 $\pm$ 0,32  |
|       | Як часто Ви помічаєте покахування?                                                                                       | 28 (46,7%)      | 2,13 $\pm$ 0,18  |
|       | Як часто у Вас виникає відчуття підвищеного слизоутворення у горлі?                                                      | 30 (50%)        | 1,86 $\pm$ 0,38  |
| C     | Як часто Вас турбує кашель (особливо в нічний час, або після прийому їжі) ?                                              | 32 (53,3%)      | 2,34 $\pm$ 0,11  |
|       | Як часто Вас турбує задишка із утрудненим видихом, особливо після прийому їжі?                                           | 15 (25%)        | 1,92 $\pm$ 0,21  |
|       | Як часто у Вас виникає нічне хрюпіння із паузами в диханні?                                                              | 18 (30,0%)      | 2,83 $\pm$ 0,15  |
| D     | Як часто у Вас виникає порушення сну у зв'язку із печією та регургітацією?                                               | 42 (70,0%)      | 2,25 $\pm$ 0,21  |
|       | Як часто Ви застосовуєте ліки для лікування печії чи регургітації (антациди чи препарати, які Вам порекомендував лікар)? | 46 (76,7%)      | 1,78 $\pm$ 0,19  |

початку дослідження. Об'єктивізацію наявності бронхообструктивного синдрому (БОС) проводили шляхом комп'ютерної спірометрії спірометром «Spirobank» (MIR, Італія).

За допомогою МО GERD-Q оцінювали ефективність антисекреторної терапії ІПП омепразолом 40 мг/д на симптоми GERX через 7 днів та 1 місяць від початку лікування. Критеріям виключення із дослідження була наявність діагностованої бронхіальної астми, ХОЗЛ, інших гострих та хронічних захворювань бронхо-легеневої системи.

Статистичний аналіз проведений за допомогою пакета прикладних програм IBM SPSS Statistics.

#### Результати дослідження та їх обговорення.

У всіх обстежених хворих (100%) виявлено наявність типових ознак GERX (група питань А). У 45 хворих (75%) виявлено наявність РЕЕС GERX (25% – «нижній» тип, 50% – «верхній»).

Дані літератури свідчать, що клінічна маніфестація респіраторних ознак при GERX виникає, по-перше, внаслідок прямої аспірації шлункового вмісту, по-друге, за механізмом рефлексорних зв'язків (рефлюксат, що подразнює рецептори стравоходу, активує ваго-вагальний рефлекс, що призводить до бронхоспазму) [5, 13]. Також «невмотивований» хронічний кашель може бути зумовлений GERX. Механізм виникнення хронічного кашлю при GERX полягає в подразненні рецепторів ларингеальних і трахеобронхіальних шляхів, стравоходу по аферентних шляхах (вагусним, глоссофаренгіальним, френікусним), які досягають кашльового центру, де збудження з'єднується із центром, що контролює дихання. По еферентних шляхах (п. frenicus, спинномозкові нерви та нерви бронхіального дерева) збудження досягає м'язів: скелетних, дихальних, діафрагми, бронхів, глотки [2, 14].

Середня сума балів у хворих із GERX без РЕЕС склала  $8,23 \pm 1,12$ , у хворих із «верхнім» типом РЕЕС –  $16,51 \pm 2,51$ , у хворих із «нижнім» типом –  $19,21 \pm 2,17$ . Причому, вірогідне ( $p \leq 0,05$ ) збільшення кількості балів за опитувальником у хворих із «нижнім» типом РЕЕС було отримано за рахунок більш виразного негативного впливу вказаних симптомів на якість життя (група питань С). Також дані літератури свідчать, що клінічна картина GERX, представлена позастравохідною симптоматикою, або так званими «масками» GERX нерідко призводить до несвоечасної постановки діагнозу і стає

причиною невірному вибору тактики лікування та значного погіршення якості життя хворих [1, 3, 15].

За допомогою ЕФГДС відсутність ендоскопічних ознак езофагіту виявлено в 33 (73,3%) хворих із РЕЕС GERX, наявність езофагіту I-II стадії – у 12 (26,7%) хворих; килу стравоходу діагностовано у 16 (49,5%) хворих із РЕЕС GERX без езофагіту та у 8 (75%) хворих із езофагітом. За даними багатьох авторів, ЕФГДС дозволяє визначити тяжкість рефлюкс-езофагіту і наявність ускладнень. При скаргах на часту печію вона нерідко виявляє ознаки рефлюкс-езофагіту (ендоскопічно позитивна GERX): гіперемія і рихлість слизової оболонки (катаральний езофагіт), ерозії та виразки (ерозивний езофагіт різного ступеня тяжкості). Однак досить часто навіть при вираженій клінічній симптоматиці ендоскопічні ознаки езофагіту відсутні (ендоскопічно негативна GERX) [3, 5].

Ознаки бронхообструктивного синдрому (БОС) за даними спірометрії виявлено у 6 (18,2%) хворих із GERX без езофагіту та у 6 (44,5%) хворих на GERX із езофагітом. Виразність БОС прямо корелювала з тривалістю GERX, наявністю шкідливих звичок.

Згідно результатів, отриманих по МО GERD-Q, сума балів у хворих із РЕЕС GERX без езофагіту в середньому складала  $15,25 \pm 2,15$ , у хворих із РЕЕС GERX із езофагітом –  $21,82 \pm 4,14$  балів та вірогідно перевищувала ( $p \leq 0,05$ ) середній показник хворих на GERX без ендоскопічних ознак езофагіту.

Інгібітори протонної помпи (ІПП) є найпотужнішими блокаторами шлункової секреції. Одноразовий прийом 40 мг омепразолу повністю блокує утворення хлористоводневої кислоти на 24 години. У літературі представлені дані ендоскопічного контролю стану слизової стравоходу при прийомі ІПП: після 4 тижнів лікування омепразолом рубцювання ерозивно-виразкових уражень стравоходу відбувається в 75%, а після 8 тижнів – у 89% випадків [4, 8, 12, 16]. Оцінка результатів лікування омепразолом у дозі 40 мг на добу по МО GERD-Q виявила вірогідну позитивну динаміку у зменшенні суми балів за опитувальником через 1 тиждень до  $12,61 \pm 2,12$  у хворих із РЕЕС GERX без езофагіту та до  $18,32 \pm 3,11$  у хворих із РЕЕС GERX із езофагітом. Через 4 тижні суми балів за МО GERD-Q були  $6,58 \pm 1,76$  та  $8,64 \pm 2,34$  відповідно (табл. 4).

Таблиця 4 – Оцінка впливу проведеного лікування

| Хворі на РЕЕС GERX | До лікування, бали | Через 1 тиждень, бали | Через 4 тижні, бали |
|--------------------|--------------------|-----------------------|---------------------|
| РЕЕС без езофагіту | $15,25 \pm 2,15$   | $12,61 \pm 2,12$      | $6,58 \pm 1,76^*$   |
| РЕЕС із езофагітом | $21,82 \pm 4,14$   | $18,32 \pm 3,11$      | $8,64 \pm 2,34^*$   |

Примітка: \* - різниця показників до лікування та після 4 тижнів вірогідна ( $p \leq 0,05$ ).



**Висновки.** У хворих похилого віку частота РЕЕС ГЕРХ збільшується у порівнянні із загальною популяцією, що обумовлено рядом фізіологічних та патофізіологічних факторів. У більшості (75%) хворих наявні екстраезофагеальні, зокрема респіраторні симптоми ГЕРХ. Важкість проявів РЕЕС ГЕРХ («нижній» тип, БОС) корелює із прогресуванням ГЕРХ, розвитком езофагіту, наявністю діафрагмальної кили, неправильним способом життя. Неінвазивна діагностика ГЕРХ та моніторинг ефективності лікування за допомогою модифікованого опитувальника GERD-Q є достатньо ефективними та може бути застосована у загальній терапевтичній практиці. Лікування омепразолом протягом 4 тиж-

нів було ефективним в усіх хворих за даними МО GERD-Q. Враховуючи неповне зникнення РЕЕС ГЕРХ, хворим рекомендовано продовження призначеної терапії до 8 тижнів та модифікацію способу життя.

**Перспективи подальших досліджень.** Ураховуючи отримані нами результати та дані літератури доцільно в подальшому поглиблено вивчити особливості інших позастравохідних проявів ГЕРХ, розробити спеціалізовані опитувальники для ефективної та своєчасної діагностики та оптимізації патогенетичної корекції цього захворювання, особливо у хворих похилого віку, на стаціонарному та амбулаторному етапах лікування.

## References

1. Belenkov YuN, Privalova EV, Yusupova AO, i dr. Ishemicheskaya bolezn' serdca i refluks-e`zofagit: slozhnosti differencijal'noj diagnostiki i lecheniya bol'ny`kh. *Medicina neotlozhny`kh sostoyanij*. 2012; 1: 13-9. [Russian]
2. Maev IV, Yurenev GL, Burkov SG, i dr. Vnepishhevodny`e proyavleniya gastroe`zofageal'noj refluksnoj bolezni. *Terapevt arkh*. 2007; 3: 57-66. [Russian]
3. El-Serag HB, Sweet S, Winchester CC, Dent J. Update on the epidemiology of gastro-oesophageal reflux disease: a systematic review. *Gut*. 2014; 63(6): 871–80. PMID: 23853213. PMCID: PMC4046948. DOI: 10.1136/gutjnl-2012-304269
4. Prykhodko Vlu, Morieva Dlu. Osoblyvosti perebihu hastroezofahealnoi refluksnoi khvoroby u litnikh liudei. *Probl starenia y dolholetia*. 2015; 24(1): 58-77. [Ukrainian]
5. Osadchuk MA, Svistunova AA, Osadchuk MM, i dr. Gastroezofagealnaya refluksnaya bolezn' kak mul'tidisciplinarnaya patologiya. *Poliklinika*. 2013; 4: 88-96. [Russian]
6. Burkov SG, Arutyunov AT, Alekseev EP, i dr. Bronkholegochnaya i otofaringeal'naya patologiya i gastroe`zofageal'naya refluksnaya bolezn'. *Klinicheskie perspektivy` gastroenterologii, gepatologii*. 2007; 1: 35-42. [Russian]
7. Bai Y, Du Y, Zou D, Jin Z, Zhan X, Li ZS, et al. Gastroesophageal Reflux Disease Questionnaire (GerdQ) in real-world practice: a national multicenter survey on 8065 patients. *J Gastroenterol Hepatol*. 2013; 28(4): 626–31. PMID: 23301662. DOI: 10.1111/jgh.12125
8. Dent J, Vakil N, Jones R, Bytzer P, Schöning U, Halling K, et al. Accuracy of the diagnosis of GORD by questionnaire, physicians and a trial of proton pump inhibitor treatment: the Diamond Study. *Gut*. 2010; 59(6): 714–21. PMID: 20551454. DOI: 10.1136/gut.2009.200063
9. Zhou LY, Wang Y, Lu JJ, Lin L, Cui RL, Zhang HJ, et al. Accuracy of diagnosing gastroesophageal reflux disease by GerdQ, esophageal impedance monitoring and histology. *J Dig Dis*. 2014; 15(5): 230–8. PMID: 24528678. DOI: 10.1111/1751-2980.12135
10. Gong EJ, Jung KW, Min YW, Hong KS, Jung HK, Son HJ, et al. Validation of the Korean Version of the Gastroesophageal Reflux Disease Questionnaire for the Diagnosis of Gastroesophageal Reflux Disease. *J Neurogastroenterol Motil*. 2019; 25(1): 91–9. PMID: 30646480. PMCID: PMC6326199. DOI: 10.5056/jnm18133
11. Grusell EN, Mjörnheim A-C, Finizia C, Ruth M., Bergquist H. The diagnostic value of GerdQ in subjects with atypical symptoms of gastro-esophageal reflux disease. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*. 2018; 53(10-11): 1165-70. doi: 10.1080/00365521.2018.1503708
12. Jones R, Junghard O, Dent J, Vakil N, Halling K, Wernersson B, et al. Development of the GerdQ, a tool for the diagnosis and management of gastro-oesophageal reflux disease in primary care. *Alim Pharmacol And Therapeutics*. 2009; 30(10): 1030-8. PMID: 19737151. DOI:10.1111/j.1365-2036.2009.04142.x
13. Vakil N, van Zanten SV, Kahrilas P, Dent J, Jones R; Global Consensus Group. The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: a global evidence-based consensus. *Am J Gastroenterol*. 2006; 101(8): 1900–20. PMID: 16928254. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2006.00630.x
14. Gislason T, Janson C, Vermeire P, Plaschke P, Björnsson E, Gislason D, et al. Respiratory symptoms and nocturnal gastroesophageal reflux: a population-based study of young adults in three European countries. *Chest*. 2002; 121(1): 158–63. PMID: 11796445. DOI: 10.1378/chest.121.1.158
15. Patcharatrakul T, Gonlachanvit S. Gastroesophageal reflux symptoms in typical and atypical GERD: roles of gastroesophageal acid refluxes and esophageal motility. *J Gastroenterol Hepatol*. 2014; 29(2): 284–90. PMID: 23926926. DOI: 10.1111/jgh.12347

16. Savarino EV, Tolone S, Bartolo O, de Cassan C, Caccaro R, Galeazzi F, et al. The GerdQ questionnaire and high resolution manometry support the hypothesis that proton pump inhibitor-responsive oesophageal eosinophilia is a GERD-related phenomenon. *Aliment Pharmacol Ther.* 2016; 44: 522–30. doi: 10.1111/apt.13718

УДК 616. 33-008.28-053.9

# **ОПТИМИЗАЦИЯ ДИАГНОСТИКИ РЕСПИРАТОРНЫХ ЭКСТРАЗОФАГЕАЛЬНЫХ СИМПТОМОВ ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНОЙ РЕФЛЮКСНОЙ БОЛЕЗНИ**

**Шупер В. А., Шупер С. В, Рыкова Ю. А.,  
Трефаненко И. В., Шумко Г. И.**

**Резюме.** Проблема диагностики и лечения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни в последнее время привлекает к себе внимание врачей разных стран мира в связи с ростом ее распространенности, особенно у больных пожилого возраста, широким спектром жалоб экстраэзофагеального характера, развитием серьезных осложнений.

**Целью работы** было с помощью модифицированного опросника GERD-Q изучить распространенность респираторных экстраэзофагеальных симптомов гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у больных пожилого возраста.

Исследование проведено путем анкетирования больных, данных эзофагогастродуоденоскопии и спирографии. Типичные и респираторные экстраэзофагеальные симптомы гастроэзофагеальной рефлюксной болезни верифицировали с помощью модифицированного опросника GERD-Q (10 вопросов, 0-3 балла за каждый). Дополнительно опрашивали пациентов об их пищевом поведении, курении, употреблении кофе и алкоголя. С помощью модифицированного опросника GERD-Q оценена эффективность антисекреторной терапии ингибитором протонной помпы омепразолом 40 мг/д на симптомы гастроэзофагеальной рефлюксной болезни через 7 дней и 1 месяц от начала лечения.

Обследовано 60 больных с типичными для гастроэзофагеальной рефлюксной болезни жалобами (38 женщин, 22 мужчины), средний возраст 65,5±7,4 лет. У 75% больных выявлено наличие респираторных экстраэзофагеальных симптомов гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (25% – «нижний» тип, 50% – «верхний»). С помощью эзофагогастродуоденоскопии гастроэзофагеальную рефлюксную болезнь без эзофагита обнаружено в 73,3% больных с респираторными экстраэзофагеальными симптомами гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, наличие эзофагита I-II стадии – у 26,7% больных. Признаки бронхообструктивного синдрома по данным спирографии обнаружено у 18,2% больных с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью без эзофагита и в 44,5% больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью с эзофагитом. Интенсивность проявлений бронхообструктивного синдрома прямо коррелировала с длительностью гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, наличием вредных привычек. Согласно результатам, полученным по модифицированному опроснику GERD-Q, сумма баллов у больных с респираторными экстраэзофагеальными симптомами гастроэзофагеальной рефлюксной болезни без эзофагита в среднем составляла 15,25±2,15, у больных с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью с эзофагитом – 21,82±4,14. Оценка результатов лечения по МО GERD-Q обнаружила достоверную положительную динамику в уменьшении суммы баллов по опроснику через 1 неделю до 12,61±2,12 у больных с респираторными экстраэзофагеальными симптомами гастроэзофагеальной рефлюксной болезни без эзофагита и до 18,32±3,11 у больных с респираторными экстраэзофагеальными симптомами гастроэзофагеальной рефлюксной болезни с эзофагитом. Через 4 недели суммы баллов по модифицированному опроснику GERD-Q были 6,58±1,76 и 8,64±2,34 соответственно.

Таким образом, у больных пожилого возраста частота респираторных экстраэзофагеальных симптомов гастроэзофагеальной рефлюксной болезни увеличивается по сравнению с общей популяцией. Тяжесть проявлений респираторных экстраэзофагеальных симптомов гастроэзофагеальной рефлюксной болезни («нижний» тип, бронхообструктивный синдром) коррелирует с прогрессированием гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, развитием эзофагита, неправильным образом жизни. Лечение омепразолом в дозе 40 мг/д в течение 4 недель было эффективным у всех больных по данным модифицированного опросника GERD-Q. Учитывая неполное исчезновение респираторных экстраэзофагеальных симптомов гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, больным рекомендовано продолжение назначенной терапии до 8 недель и модификацию образа жизни.

**Ключевые слова:** гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, респираторные экстраэзофагеальные симптомы, опросник GERD-Q, диагностика, лечение.

UDC 616. 33-008.28-053.9

**Optimization of Diagnostics of Respiratory Extraesophageal Symptoms of Gastroesophageal Reflux Disease****Shuper V. A., Shuper S. V., Rykova Yu. A., Trefanenko I. V., Shumko G. I.**

**Abstract.** The problem of the diagnosis and treatment of gastroesophageal reflux disease has recently attracted the attention of doctors from different countries of the world due to the increasing prevalence of gastroesophageal reflux disease, especially in elderly patients, a wide range of extraesophageal complaints, and the development of serious complications.

*The purpose of the work* was to investigate the prevalence of respiratory extraesophageal symptoms of gastroesophageal reflux disease in elderly patients using a modified questionnaire (MQ) of GERD-Q.

*Material and methods.* We examined 60 patients with typical gastroesophageal reflux disease complaints (38 women, 22 men), with an average age of  $65.5 \pm 7.4$  years. We conducted the study by questioning the patients with typical gastroesophageal reflux disease complaints, data of the EPGDS and spirometry. Typical and respiratory extraesophageal symptoms of gastroesophageal reflux diseases were verified using the MQ GERD-Q (10 questions 0-3 points for each). Additionally, patients were questioned about their eating behavior, smoking, drinking coffee and alcohol. The efficacy of the antysecretory therapy to symptoms of gastroesophageal reflux disease with omeprazole 40 mg/d on 7 days and 1 month after initiation of treatment was evaluated using the MQ GERD-Q.

*Results and discussion.* In 75% of patients, the respiratory extraesophageal symptoms of gastroesophageal reflux disease were detected (25% had "lower" type, 50% had "upper" type). With the help of EGDS, gastroesophageal reflux disease without esophagitis was found in 73.3% of patients with respiratory extraesophageal symptoms of gastroesophageal reflux disease D, and esophagitis of the I-II stage was diagnosed in 26.7% of patients.

Signs of bronchoobstructive syndrome according to spirometry data were found in 18.2% of patients with gastroesophageal reflux disease without esophagitis and in 44.5% of patients with gastroesophageal reflux disease with esophagitis. The intensity of bronchoobstructive syndrome manifestations directly correlated with the duration of gastroesophageal reflux disease and presence of harmful habits. According to the results obtained by the MQ GERD-Q, the score in patients with respiratory extraesophageal symptoms of gastroesophageal reflux disease without esophagitis averaged  $15.25 \pm 2.15$ , and in patients with respiratory extraesophageal symptoms of gastroesophageal reflux disease with esophagitis it was  $21.82 \pm 4.14$ . The evaluation of the treatment results with MQ GERD-Q showed a positive dynamics in reducing of the amount of points in the questionnaire after 1 week to  $12.61 \pm 2.12$  in patients with respiratory extraesophageal symptoms of gastroesophageal reflux disease without esophagitis and up to  $18.32 \pm 3.11$  in patients with respiratory extraesophageal symptoms of gastroesophageal reflux disease with esophagitis. After 4 weeks, the sum of points on the MQ GERD-Q was  $6.58 \pm 1.76$  and  $8.64 \pm 2.34$ , respectively.

*Conclusion.* Thus, in elderly patients, the frequency of respiratory extraesophageal symptoms of gastroesophageal reflux disease increased in comparison with the general population. The severity of the symptoms of respiratory extraesophageal symptoms of gastroesophageal reflux disease ("lower" type, bronchoobstructive syndrome) correlated with the progression of gastroesophageal reflux disease, the development of esophagitis and the wrong lifestyle. Treatment with omeprazole at a dose of 40 mg/d for 4 weeks was effective in all patients according to the MQ GERD. Having received the incomplete disappearance of respiratory extraesophageal symptoms of gastroesophageal reflux disease, we recommended the patient to continue the prescribed therapy for up to 8 weeks and to modify the lifestyle.

**Keywords:** gastroesophageal reflux disease, respiratory extraesophageal symptoms, GERD-Q, diagnosis, 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 25.05.2019 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs04.05.256  
УДК 616.61-089.87+616-091.816

Якименко В. В.

## ПАТОГІСТОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ БІОПТАТІВ НИРКОВОГО ТРАНСПЛАНТАТУ У РЕЦИПІЄНТІВ У ЗАЛЕЖНОСТІ ВІД ВИРАЗНОСТІ ПОРУШЕННЯ ФУНКЦІОНАЛЬНОГО СТАНУ АЛОНИРКИ

ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України»

cardiology@mail.ru

У даний час найкращим методом лікування хворих із термінальною стадією хронічної ниркової недостатності є трансплантація нирки. Рецидиви термінальної ниркової недостатності у пацієнтів після трансплантації нирки посилюють проблему постійно наростаючого дефіциту донорських органів.

*Мета дослідження* – вивчити патогістологічні особливості біоптатів ниркового трансплантату в залежності від вираженості порушення функціонального стану алонирки у пацієнтів із збереженою депураційною функцією та дисфункцією ниркового трансплантату у віддалені терміни після трансплантації нирки.

За період 2014–2016 рр. було виконано УЗД ниркових трансплантатів у 10 пацієнтів з рівнями креатиніну в межах нормативних значень і 10 пацієнтів з рівнями креатиніну, що перевищують нормативні значення. Для діагностики характеру морфологічних змін ниркового трансплантату використовували Banff-класифікацію.

Оцінка гістологічних змін біоптатів ниркового трансплантату за Banff-класифікацією показала, що у реципієнтів із хронічною дисфункцією алонирки у пізньому післяопераційному періоді спостерігаються більш виразніші патологічні патоморфологічні зміни порівняно із пацієнтами з нормальною функцією алотрансплантату, які характеризувалися більш частою наявністю гломерулиту ( $\chi^2_{g1}=33,47$ , ( $p<0,001$ ) та  $\chi^2_{g2}=31,16$ , ( $p<0,001$ )), тубуліту ( $\chi^2_{t2}=20,83$ , ( $p<0,001$ )), інтимального артеріїту ( $\chi^2_{v1}=27,13$ , ( $p<0,001$ ) та  $\chi^2_{v2}=15,5$ , ( $p<0,001$ )) та інтерстиціального фіброзу ( $\chi^2_{ci0}=17,86$ , ( $p<0,001$ ) та  $\chi^2_{ci2}=27,46$ , ( $p<0,001$ )).

Отримані дані також достовірно свідчать про негативні мікоморфологічні зміни ниркового трансплантату у міру зростання порушень ренальної гемодинаміки на рівні спектру інтерлобарних артерій (середній сегмент) та прогностичну роль показника TAMX вищезазначених судин, як зворотно корелюючого із ступенем гістологічних патологіч-

них знахідок згідно Banff-класифікації біоптатів алонирки ( $T_{Kendall}(v-TAMX) -0,69$  ( $p<0,05$ ) і  $T_{Kendall}(ci-TAMX) -0,81$  ( $p<0,01$ ) для інтимального артеріїту та інтерстиціального фіброзу, відповідно).

**Ключові слова:** пункційна біопсія, пізня дисфункція трансплантату, пульсаційний індекс, доплерографія.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Дана робота є фрагментом НДР «Роль гломерулярної патології в розвитку хронічної дисфункції ниркового алотрансплантату», № держ. реєстрації 014U002440.

**Вступ.** У даний час найкращим методом лікування хворих із термінальною стадією хронічної ниркової недостатності є трансплантація нирки (ТН) [1]. Цей метод виключає виникнення ускладнень, присутніх у пацієнтів, що знаходяться на діалізі та істотно покращує якість життя останніх. Число пересадок нирки, що виконуються щорічно, неухильно зростає. Однак світова тенденція полягає в тому, що і число пацієнтів, які потребують трансплантації нирки, збільшується щорічно. Дослідниками відзначається постійно зростаючий дефіцит донорських органів [2], у зв'язку із чим є актуальним питання ранньої діагностики дисфункції ниркового трансплантату для швидкої та адекватної терапії даного ускладнення і попередження, особливо у віддалені строки після ТН.

Рецидиви термінальної ниркової недостатності у пацієнтів після трансплантації нирки посилюють проблему постійно наростаючого дефіциту донорських органів. За даними різних авторів в листах очікування більшості трансплантаційних центрів від 10 до 30% реципієнтів є кандидатами на повторні трансплантації [3]. Отже, пошук і вдосконалення технологій, що продовжують функцію трансплантатів, повинні сприяти вирішенню проблеми дефіциту донорських органів. Однією з істотних проблем в трансплантації нирки є оцінка стану трансплантату в різні терміни після операції.

Основною причиною загибелі трансплантатів є хронічна трансплантаційна нефропатія, походження якої є багатофакторним і включає в себе як імунні, так і не імунні механізми [4].

Багато спроб було зроблено різними дослідниками для оцінки функції ниркового трансплантату (НТ) за допомогою кольорової та спектральної доплерівської сонографії [5]. Базуючись на основі вимірювань резистивного індексу, кольорова доплерівська сонографія має певні обмеження в диференціації різної етіології дисфункцій НТ. При нирковій алотрансплантації, доплерівське дослідження виявляє зміни кортикальної перфузії, від якої залежить цілісність дрібних судин, що зазвичай страждають в першу чергу при дисфункціях НТ, особливо при гострому відторгненні, гострому тубулярному некрозі (ГТН) та циклоспориновій нефротоксичності. Обидва гострі відхилення та ГТН впливають на мікроциркуляцію або через пряму травму стінки судин або опосередковано через стиснення капілярного просвіту та інтерстиціальний набряк. У багатьох дослідженнях вивчається інформативність доплерівського дослідження для виявлення повільного току крові в цих областях дрібних судин або через безпосереднє ушкодження тканини нирки, як при гострому відторгненні, або непрямого ушкодження, як при ГТН.

Співвідношення між доплерографічною оцінкою індекса резистентності (RI) та рівнем сироваткового креатиніну виявилось статистично значущим у випадках гострого та хронічного відторгнення НТ, що узгоджується з даними багатьох досліджень [6], які повідомили про те, що кореляція між доплерівським значенням кровотоку по інтерлобарній судинній системі (RI) та значенням рівнів креатиніну є статистично значущим.

Ряд авторів проводили ретроспективний одноцентровий аналіз вимірювань RI та його здатність прогнозувати виживання нирки, особливо з огляду на часовий момент виміру RI. Вони висунули гіпотезу, що прогностична сила RI варіює від інтервалу часу після трансплантації нирок [7].

Патогістологічні діагнози базуються на банфській схемі (Banff Schema) 1997 р. [8], згідно якої відторгнення класифікують за трьома оцінками (G): м'яке (G I) зі значною інфільтрацією та помірним тубулітом, але без васкуліту; помірне (G II) зі значною інфільтрацією, важким тубулітом, легким та помірним васкулітом; важке (G III) із важким артеріїтом інтими, інтерстиціальною кровотечею та фокальними некрозами. Зміни на кордоні тканин заховуються лише у випадку легкого тубуліту та легко чи помірно інтерстиціальної інфільтрації.

**Мета дослідження** – вивчити патогістологічні особливості біоптатів ниркового трансплантату в

залежності від вираженості порушення функціонального стану нирки у пацієнтів із збереженою депураційною функцією та дисфункцією ниркового трансплантату у віддалені терміни після ТН.

**Матеріал та методи дослідження.** За період 2014–2016 рр. було виконано УЗД ниркових трансплантатів у 10 пацієнтів з рівнями креатиніну в межах нормативних значень і 10 пацієнтів з рівнями креатиніну, що перевищують нормативні значення.

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.

Пацієнтам в різні терміни післяопераційного періоду для верифікації діагнозу виконували пункційну біопсію. Для діагностики характеру морфологічних змін використовували Banff-класифікацію. Матеріал пункційної біопсії ренального трансплантату для мікроскопії обробляли стандартними гістологічними методами. Гістологічне дослідження біоптатів трансплантату нирки включало в себе світлову мікроскопію та імунофлюоресцентне дослідження на заморожених зрізах. При проведенні світлової мікроскопії виконували забарвлення гематоксиліном і еозином, ШИК-реакцію і забарвлення трихромом за Масоном, з подальшим вивченням на мікроскопі SCOPE. Морфологічну діагностику проводили відповідно до класифікації відторгнення трансплантату Banff 2007, яка пропонує використовувати 2 окремих біоптата, або 1 біоптат з 2-ма полями коркової тканини, що містять не менше 10 клубочків і 2-х профілів артерій. Готували 7 зразків: забарвлених гематоксилін-еозином – 3 скла; PAS (ШИК), або PASM (сріблення) – 3 скла і трихромом Масона – 1 скло. Товщина зрізів була 3–4 мікрона.

Порівняння груп за якісною ознакою, а також при дослідженні частоти зустрічі показників, проводили за допомогою критерію  $\chi^2$  із аналізом таблиць спряженості. Результати дослідження оброблені із застосуванням статистичного пакету ліцензійної програми «STATISTICA® for Windows 7.0» (StatSoftInc.), а також «SPSS 17.0», «Microsoft Excel 2010». Окремі статистичні процедури і алгоритми реалізовані у вигляді спеціально написаних макросів у відповідних програмах. Для всіх видів аналізу статистично значущими вважали відмінності при  $p < 0,05$ .

**Результати дослідження та їх обговорення.** Було проведено патогістологічне дослідження змін



біоптатів ниркового трансплантату у реципієнтів із нормальною функцією та хронічною дисфункцією трансплантованої нирки у пізньому післяопераційному періоді. Матеріал пункційної біопсії ренально-го трансплантату для мікроскопії обробляли стандартними гістологічними методами. Гістологічне дослідження біоптатів трансплантату нирки включало в себе світлову мікроскопію та імунофлюоресцентне дослідження на заморожених зрізах. При проведенні світлової мікроскопії виконували забарвлення гематоксиліном і еозин, ШИК-реакцію і забарвлення трихромом за Масоном, з подальшим вивченням на електронному мікроскопі. Морфологічну діагностику проводили відповідно до класифікації гострого відторгнення трансплантату Banff 2007.

Характеристика пункційних біоптатів ниркового трансплантату обстежених осіб згідно Banff-класифікації наведена у таблиці.

**Таблиця** – Характеристика пункційних біоптатів ниркового трансплантату обстежених осіб згідно Banff-класифікації (2007)

| Показник                                     | Збережена депураційна функція (N=10) |        | Пізня дисфункція ниркового трансплантату (N=10) |         |
|----------------------------------------------|--------------------------------------|--------|-------------------------------------------------|---------|
|                                              | 1 підгрупа                           |        | 2 підгрупа                                      |         |
|                                              | N                                    | %      | N                                               | %       |
| Кількісні критерії гломерулиту               |                                      |        |                                                 |         |
| g0                                           | –                                    | 0%     | –                                               | 0%      |
| g1                                           | 10                                   | 100,0% | 2                                               | 20,0% * |
| g2                                           | –                                    | 0%     | 8                                               | 80,0% * |
| g3                                           | –                                    | 0%     | –                                               | 0%      |
| Кількісні критерії тубуліту                  |                                      |        |                                                 |         |
| t0                                           | 6                                    | 60,0%  | –                                               | 0%      |
| t1                                           | 4                                    | 40,0%  | 3                                               | 30,0%   |
| t2                                           | –                                    | 0%     | 5                                               | 50,0% * |
| t3                                           | –                                    | 0%     | 2                                               | 20,0%   |
| Кількісні критерії інтимального артеріїту    |                                      |        |                                                 |         |
| v0                                           | –                                    | 0%     | –                                               | 0%      |
| v1                                           | 9                                    | 90,0%  | 3                                               | 30,0% * |
| v2                                           | 1                                    | 10,0%  | 4                                               | 40,0%   |
| v3                                           | –                                    | 0%     | 3                                               | 30,0% * |
| Кількісні критерії інтерстиціального фіброзу |                                      |        |                                                 |         |
| ci0                                          | 4                                    | 40,0%  | –                                               | 0% *    |
| ci1                                          | 6                                    | 60,0%  | 3                                               | 30,0%   |
| ci2                                          | –                                    | 0%     | 7                                               | 70,0% * |
| ci3                                          | –                                    | 0%     | –                                               | 0%      |

**Примітка:** \* – статистична значимість відмінностей порівняно з 1 підгрупою менше 0,05.

У групі пацієнтів зі збереженою депураційною функцією в 100% визначався гломерулїт на стадії g1, тобто запальний процес окремих клубочків. У групі з пізньою дисфункцією ниркового трансплантату тільки 20% пацієнтів мали статистично достовірний гломерулїт окремих клубочків (стадія g1) ( $p \leq 0,05$ ), а 80% хворих мали статистично достовірний сегментарний або глобальний гломерулїт в 25–75% клубочків (стадія g2) ( $p \leq 0,05$ ).

У першій підгрупі пацієнтів у 60% (6 осіб) при дослідженні пункцій біоптатів ниркового трансплантату була виявлена t0 стадія тубуліту – відсутність мононуклеарних клітин в канальцях, а у 40% пацієнтів цієї групи виявлена стадія інфламаторних процесів в канальцях t1 – ділянки з 1–4 лімфоцитами в розрізі канальця або 10 сусідніх епітеліальних клітин. Виявлена наступна динаміка кількісних критеріїв тубуліту у пацієнтів з пізньою дисфункцією ниркового трансплантату: у третини пацієнтів (30% або 3 особи) виявлена t1-стадія тубуліту з ділянками з 1–4 лімфоцитами в розрізі канальця або 10 сусідніх епітеліальних клітин. У половини пацієнтів другої підгрупи при дослідженні пункцій біоптатів ниркового трансплантату статистично достовірно ( $p \leq 0,05$ ) діагностована стадія тубуліту t2 – це ділянки з 5-10 лімфоцитами / зріз канальця. 20% пацієнтів цієї підгрупи мали наступну гістологічну картину стадії тубуліту t3 – ділянки з більше, ніж 10 лімфоцитами / зріз канальця, або присутність принаймні двох ділянок деструкції базальних мембран канальців, що супроводжуються i2-i3 запаленням і t2 тубулітом в інших ділянках зрізу.

Явища тубуліту можуть зустрічатися в атрофованих канальцях в біоптатах пацієнтів без явищ кризу відторгнення. Тому для визначення індексу тубуліту необхідно вибирати канальці з непотовщеною базальною мембраною на препаратах, забарвлених ШИК (PAS)-реакцією. Деяка ступінь канальцевої дисфункції може спостерігатися також при вірусних патологіях, зокрема, при інфекції поліоміовірусом, а також при виникненні посттрансплантаційного лімфопроліферативного захворювання. Діагностичні критерії хронічного відторгнення не є специфічними, пошук дослідниками характерних ознак даної патології триває.

У 90% пацієнтів зі збереженою депураційною функцією ниркового трансплантату діагностована стадія v1 кількісних критеріїв інтимального артеріїту – легкий / помірний інтимальний артеріїт принаймні в одному розрізі артерії при дослідженні пункцій біоптатів, а у 10% виявлена стадія v2 – важкий інтимальний артеріїт (більше 25% втрати поперечного розрізу артерії) принаймні в 1-й артерії. У той же час в підгрупі пацієнтів із пізньою дисфункцією ниркового трансплантату третина

пацієнтів (30%, 3 людини) мала статистично достовірну v1-стадію інтимального артеріїту – легкий / помірний інтимальний артеріїт принаймні в одному розрізі артерії ( $p \leq 0,05$ ) і стільки ж пацієнтів мало статистично достовірну v3-стадію інтимального артеріїту – фібриноїдний некроз артерії або / і трансмуральний артеріїт із некрозом гладком'язових клітин медії ( $p \leq 0,05$ ). У цій же підгрупі у 40% пацієнтів виявлена при біопсії v2-стадія інтимального артеріїту – важкий інтимальний артеріїт (більше 25% втрати поперечного розрізу артерії) принаймні в 1-й артерії.

В останній модифікації Banff-схеми підкреслюється необхідність діагностувати інтимальний артеріїт більшою мірою за наявності лімфоїдних клітин позаду ендотелію, ніж просто за маргінацією лімфоцитів, а також диференціювати даний вид артеріїту від аналогічних із запаленням медії та фібриноїдним некрозом судинної стінки. Останні зміни можуть зустрічатися при важкому кризі відторгнення, але зазвичай у поєднанні з ендотеліалітом (трансмуральний артеріїт).

Кількісні критерії інтерстиціального фіброзу в підгрупі пацієнтів без ознак дисфункції ниркового трансплантату на стадії c10 діагностовано у 40%, що візуалізувалося інтерстиціальним фіброзом не більше 5% площі коркової зони. У 60% пацієнтів цієї групи виявлена c11 стадія інтерстиціального фіброзу – легкий інтерстиціальний фіброз 6–25% площі кори. У пацієнтів із ознаками дисфункції ниркового трансплантату другої підгрупи 30% (3 особи) мали c11 стадію інтерстиціального фіброзу з гістологічними ознаками легкого інтерстиціального фіброзу 6–25% площі коркового шару. 70% пацієнтів цієї групи мали статистично достовірну ( $p \leq 0,05$ ) стадію c12 інтерстиціального фіброзу – помірний фіброз 26–50% площі коркової зони, при зіставленні з особами з більш високими значеннями швидкості клубочкової фільтрації та сироваткового креатиніну (1 підгрупа).

Таким чином, незважаючи на те, що оцінка біоптатів трансплантованої нирки багато в чому суб'єктивна, проте застосування напівкількісної оцінки патологічних знахідок за Banff-схемою продемонструвало хорошу відтворюваність даного методу. З огляду на той факт, що дослідження показали хорошу кореляцію такого підходу з результатами лікування, а також з прогнозом, це стало підставою для застосування даної методики у наших пацієнтів в даній роботі.

Отримані дані статистично значимо свідчать як про наявність істотних патоморфологічних змін

пункцій біоптатів ниркового трансплантату, так і про високий ризик відторгнення саме в групі пацієнтів з діагностованою ренальною дисфункцією.

Гістологічна картина з наявністю імунно-запальних процесів у всіх відділах нефрона з паралельним формуванням інтерстиціального інфільтрату / фіброзу та елевацією васкулярного опору внутрішньониркових артерій та інтимального артеріїту була достовірно характерна і специфічна для більшості осіб 2 підгрупи.

Далі, ми провели оцінку степеню взаємозв'язку між наявністю порушень ренального кровотоку за даними спектральної доплерографії (показник TAMX, діхотомічна змінна, порогове значення 15 см/с) за одного боку, та виразністю патогістологічних змін (стадії 0–3 за Banff-класифікацією біоптатів для гломерулиту, тубуліту, інтимального артеріїту та інтерстиціального фіброзу) з іншого, методом кореляційного аналізу Кендала. Отримані дані свідчили про наявність достовірної залежності між ступенем хронічної дисфункції трансплантату та інтимального артеріїту / інтерстиціального фіброзу (Kendall tau rank correlation coefficient склали  $T_{-0,69}$  ( $p < 0,05$ ) та  $T_{-0,81}$  ( $p < 0,01$ ) для інтимального артеріїту та інтерстиціального фіброзу, відповідно).

### Висновки

1. Оцінка гістологічних змін біоптатів ниркового трансплантату за Banff-класифікацією показала, що у реципієнтів із хронічною дисфункцією ало-нирки у пізньому післяопераційному періоді спостерігаються більш виразніші патологічні патоморфологічні зміни порівняно із пацієнтами з нормальною функцією алотрансплантату, які характеризувалися більш частою наявністю гломерулиту ( $\chi^2_{g1}=33,47$ , ( $p < 0,001$ ) та  $\chi^2_{g2}=31,16$ , ( $p < 0,001$ )), тубуліту ( $\chi^2_{t2}=20,83$ ,  $p < 0,001$ ), інтимального артеріїту ( $\chi^2_{v1}=27,13$ , ( $p < 0,001$ ) та  $\chi^2_{v2}=15,5$ , ( $p < 0,001$ )) та інтерстиціального фіброзу ( $\chi^2_{ci0}=17,86$ , ( $p < 0,001$ ) та  $\chi^2_{ci2}=27,46$ , ( $p < 0,001$ )).
2. Отримані дані також достовірно свідчать про негативні мікроморфологічні зміни ниркового трансплантату у міру зростання порушень ренальної гемодинаміки на рівні спектру інтерлобарних артерій (середній сегмент) та прогностичну роль показника TAMX вищезазначених судин, як зворотно корелюючого із ступенем гістологічних патологічних знахідок згідно Banff-класифікації біоптатів нирки ( $T_{Kendall(v-TAMX)} -0,69$  ( $p < 0,05$ ) і  $T_{Kendall(ci-TAMX)} -0,81$  ( $p < 0,01$ ) для інтимального артеріїту та інтерстиціального фіброзу, відповідно).

**Перспективи подальших досліджень.** У перспективі планується вивчити динаміку патогістологічних змін у осіб із ТН на тлі терапії.

## References

1. Kakuta Y, Okumi M, Unagami K, Iizuka J, Takagi T, Ishida H, Tanabe K. Outcomes, complications, and economic impact of ABO-incompatible living kidney transplantation: A single-center Japanese cohort study. *Clin Transplant*. 2019 May 11; 33(6): e13591. PMID: 31077450. doi: 10.1111/ctr.13591
2. Sonnenberg EM, Cohen JB, Hsu JY, Potluri VS, Levine MH, Abt PL, et al. Association of Kidney Transplant Center Volume With 3-Year Clinical Outcomes. *Am J Kidney Dis*. 2019 May 7; XX: PMID: 31076173. doi: 10.1053/j.ajkd.2019.02.019.
3. Tirtayasa PMW, Duarsa GWK, Situmorang GR, Yudianta IW, Santosa KB, Oka AAG, et al. Association between Early Resistive Index Measurement and Early Graft Function and Long-Term Graft Survival after Kidney Transplantation: an Evidence-based Clinical Review. *Acta Med Indones*. 2019 Jan; 51(1): 77-85. PMID: 31073112
4. Zograb'yan RO. Transplantatsiya nyryky vid AV0-nesumisnogo zhyvogo rodynnogo donora [Transplantation of the kidney from ABO-incompatible living relative donor]. *Pochki*. 2015; 4: 45-9. [Ukrainian]
5. Fernandez N, Lorenzo A, Chua M, Koyle MA, Farhat W, Matava C. Real-time kidney graft perfusion monitoring using infrared imaging during pediatric kidney transplantation. *J Pediatr Urol*. 2019 Mar; 15(3): 222.e1-222.e7. PMID: 3102955. doi: 10.1016/j.jpuro.2019.03.016
6. Bejic M, Déglise S, Venetz JP, Nseir G, Dubuis C, Saucy F, Berard X, Meuwly JY, Corpataux JM. Use of Intraoperative Duplex Ultrasound and Resistance Index Reduces Complications in Living Renal Donor Transplantation. *Transplant Proc*. 2018 Dec; 50(10): 3192-8. PMID: 30577184. doi: 10.1016/j.transproceed.2018.08.029
7. Galgano SJ, Lockhart ME, Fananapazir G, Sanyal R. Optimizing renal transplant Doppler ultrasound. *Abdom Radiol (NY)*. 2018 Oct; 43(10): 2564-73. doi: 10.1007/s00261-018-1731-9
8. Racusen LC, Solez K, Colvin RB, Bonsib SM, Castro MC, Cavallo T, et al. The Banff 97 working classification of renal allo-graft pathology. *Kidney Int*. 1999; 55: 713-23. PMID: 9987096. DOI: 10.1046/j.1523-1755.1999.00299.x

УДК 616.61-089.87+616-091.816

**ПАТОГИСТОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ БИОПТАТА  
ПОЧЕЧНОГО ТРАНСПЛАНТАТА У РЕЦИПИЕНТОВ  
В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ВЫРАЖЕННОСТИ НАРУШЕНИЯ  
ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ АЛЛОПОЧКИ**

**Якименко В. В.**

**Резюме.** В настоящее время лучшим методом лечения больных с терминальной стадией хронической почечной недостаточности является трансплантация почки. Рецидивы терминальной почечной недостаточности у пациентов после трансплантации почки усугубляют проблему постоянно нарастающего дефицита донорских органов.

**Цель исследования** – изучить патогистологические особенности биоптатов почечного трансплантата в зависимости от выраженности нарушения функционального состояния аллопочки у пациентов с сохраненной депурационной функцией и дисфункцией почечного трансплантата в отдаленные сроки после трансплантации почки.

За период 2014-2016 гг. было выполнено УЗИ почечных трансплантатов у 10 пациентов с уровнем креатинина в пределах нормативных значений и у 10 пациентов с уровнем креатинина, превышающих нормативные значения. Для диагностики характера морфологических изменений почечного трансплантата использовали Banff- классификацию.

Оценка гистологических изменений биоптатов почечного трансплантата по Banff-классификации показала, что у реципиентов с хронической дисфункцией аллопочки в позднем послеоперационном периоде наблюдаются более выраженные патоморфологические изменения по сравнению с пациентами с нормальной функцией аллотрансплантата, которые характеризовались более частым наличием гломерулита ( $\chi^2_{g1}=33,47$ , ( $p<0,001$ ) и  $\chi^2_{g2}=31,16$  ( $p<0,001$ )), тубулита ( $\chi^2_{t2}=20,83$ ,  $p<0,001$ ), интимального артериита ( $\chi^2_{v1}=27,13$  ( $p<0,001$ ) и  $\chi^2_{v2}=15,5$  ( $p<0,001$ )) и интерстициального фиброза ( $\chi^2_{ci0}=17,86$  ( $p<0,001$ ) и  $\chi^2_{ci2}=27,46$  ( $p<0,001$ )).

Полученные данные также достоверно свидетельствуют о негативных микроморфологических изменениях почечного трансплантата по мере роста нарушений почечной гемодинамики на уровне спектра интерлобарных артерий (средний сегмент) и о прогностической роли показателя ТАМХ вышеупомянутых сосудов, как обратно коррелирующие со степенью гистологических патологических находок согласно Banff-классификации биоптатов аллопочки (TKendall (v-TAMX) -0,69 ( $p<0,05$ ) и TKendall (ci-TAMX) -0,81 ( $p<0,01$ ) для интимального артериита и интерстициального фиброза, соответственно).

**Ключевые слова:** пункционная биопсия, поздняя дисфункция трансплантата, пульсационный индекс, доплерография.

UDC 616.61-089.87+616-091.816

**Pathological Peculiarities of Recipients Kidney Transplant Biopsy depending on the Expression of Disturbance of the Allograft Functional Condition****Yakimenko V. V.**

**Abstract.** Currently, the best treatment for patients with end-stage chronic renal failure is kidney transplantation. Relapse of terminal renal failure in patients after kidney transplantation exacerbates the problem of the ever-increasing shortage of donor organs.

*The purpose of the study* was to study the histopathological features of renal transplant biopsy specimens in recipients, depending on the severity of allograft dysfunction in patients with preserved depuration function and renal graft dysfunction in the long-term after kidney transplantation.

*Material and methods.* For the period 2014–2016 an ultrasound examination of the kidney transplants were performed in 10 patients with creatinine level within the standard values and in 10 patients with the creatinine level exceeding the standard values. To diagnose the nature of the morphological changes in the renal graft, Banff classification was used.

*Results and discussion.* Evaluation of histological changes in renal transplant biopsy specimens according to the Banff classification showed that recipients with chronic allograft dysfunction in the late postoperative period had more pronounced pathological changes compared with patients with normal allograft function, which were characterized by a more frequent presence of glomerulitis ( $\chi^2_{g1} = 33.47$ , ( $p < 0.001$ ) and  $\chi^2_{g2} = 31.16$  ( $p < 0.001$ )), tubulitis ( $\chi^2_{t2} = 20.83$ ,  $p < 0.001$ ), intimal arteritis ( $\chi^2_{v1} = 27.13$  ( $p < 0.001$ ) and  $\chi^2_{v2} = 15.5$  ( $p < 0.001$ )) and interstitial fibrosis ( $\chi^2_{ci0} = 17.86$  ( $p < 0.001$ ) and  $\chi^2_{ci2} = 27.46$  ( $p < 0.001$ )).

*Conclusions.* The obtained data also reliably indicated the negative micromorphological changes in the renal allograft transplant as renal hemodynamic disturbances increased at the level of the interlobular arteries spectrum (middle segment). It also negatively influences the prognostic role of the TAMX indicator of the aforementioned vessels as inversely correlated with the degree of histological pathological findings according to the Banff classification of allograft biopsies [Kendall (v-TAMX)  $-0.69$  ( $p < 0.05$ ) and [Kendall (ci-TAMX)  $-0.81$  ( $p < 0.01$ ) for intimal arteritis and interstitial fibrosis, respectively).

**Keywords:** kidney biopsy puncture, late allograft dysfunction, pulsation index, doppler sonography.

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

Стаття надійшла 09.06.2019 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs04.05.262

УДК 616.314–005.4–084-04

*Гнідь М. Р., Пупін Т. І., Виноградова О. М.,  
Гнідь Р. М., Мінько Л. Ю.*

### ІНТЕРАКТИВНЕ ОПИТУВАННЯ ПАЦІЄНТІВ ТА ЛІКАРІВ-СТОМАТОЛОГІВ ДЛЯ ВИВЧЕННЯ МОТИВАЦІЇ ДО ВИБІЛЮВАННЯ ЗУБІВ

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Україна

olenka.vynogradova@gmail.com

Колір зубів займає одне з провідних місць в естетичному сприйнятті зовнішності пацієнта. Біло-сніжна посмішка вважається запорукою успіху як у особистому житті, так і в професійній кар'єрі. Можливості сучасної стоматології дозволяють усунути практично будь-які вроджені або набуті естетичні дефекти твердих тканин зуба. Спектр сучасних послуг реставраційної неінвазивної стоматології включає в себе і вплив на зміну існуючого кольору зубів. Відомо, що дисколорації твердих тканин зуба часто супроводжують різноманітні захворювання щелепово-лицевої ділянки, захворювання інших органів та систем. Новітні технології вибілювання зубів займають у стоматології провідне місце, проте ставлення до цієї процедури як пацієнтів, так і лікарів-стоматологів не є однозначним. Тому метою нашого дослідження стало з'ясування мотивації до процедури вибілювання зубів пацієнтів та лікарів-стоматологів шляхом анкетного опитування. Із загальної кількості пацієнтів (101 особа) – 76,24% пов'язані з медичною спеціальністю (лікарі, студенти, інтерни, медсестри) та 23,76% осіб з іншими професіями. Вік опитуваних коливався від 19 до 50 років. Порівняльний статистичний аналіз з використанням t-критерія Ст'юдента, не виявив достовірної відмінності у віці опитуваних, що дозволило нам у подальшому порівнювати ставлення осіб в обох групах до процесу вибілювання зубів. Усього в інтерактивному опитуванні взяли участь 100 лікарів-стоматологів: 51 особа (51%) – державної та 49 осіб (49%) приватної форм власності. З'ясовано, що у більшості стоматологів приватної практики сформовано позитивне ставлення до ви-

білювання зубів. Спеціалісти зі стажем від 1 до 10 років зацікавлені та активно практикують професійне вибілювання зубів. Лікарі-стоматологи державної сфери більш негативно сприймають дану процедуру, що скоріше за все зумовлено недостатньою матеріально-технічною базою державних установ. Результати анкетного опитування пацієнтів залежно від віку та професії респондентів, дають підстави вважати перспективним вибілювання зубів, та сподіватися, що удосконалення процедури та профілактичних заходів буде сприяти збільшенню шанувальників цього виду естетичної стоматології.

**Ключові слова:** вибілювання зубів, анкетне опитування.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Дане дослідження є фрагментом науково-дослідної роботи кафедри терапевтичної стоматології факультету післядипломної освіти Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького «Екологія та пародонт. Взаємозв'язок захворювань пародонта та загальносоматичної патології. Дисфункції скронево-нижньощелепового суглобу», № державної реєстрації 0114U000112.

**Вступ.** Однією із актуальних проблем сучасної стоматології є розроблення оптимальних способів покращення естетичного вигляду зубів. Сьогодні зросли вимоги пацієнтів до свого зовнішнього вигляду, в результаті чого сформувався новий напрям стоматології – естетична стоматологія [4]. Естетична стоматологія, косметична стоматологія,



художня реставрація, авторська реставрація зубів – це нові терміни, які відображають результати сучасної стоматологічної послуги. Можливості сучасної стоматології дозволяють усунути практично будь-які вроджені або набуті естетичні дефекти твердих тканин зуба. Спектр сучасних послуг реставраційної неінвазивної стоматології включає в себе і вплив на зміну існуючого кольору зубів. Колір зубів відіграє одне з чільних місць в естетичному сприйнятті зовнішності пацієнта [2]. Відомо, що дисколорації твердих тканин зуба часто супроводжують різноманітні захворювання щелеповищевої ділянки, захворювання інших органів та систем. Нерідко дисколорації є симптомами певних захворювань і їх характер (колір, розмір, розташування, кількість та ін.) можуть відігравати значну роль у диференційній діагностиці цих хвороб [5].

Вибілювання зубів є однією з важливих складових естетичної стоматології, що поєднується з естетичним реставраційним лікуванням [1, 3]. Успішне стоматологічне лікування повинно враховувати не тільки медичні функціональні вимоги, але й естетичні аспекти відповідно до бажань пацієнта [6, 7]. Питанню відновлення естетики вітальних зубів присвячено чимало наукових робіт, проте корекція дисколорацій девітальних зубів та усунення пов'язаних з процедурою ускладнень недостатньо вивчені. Переважна більшість спеціалістів до останнього часу пропонувала тільки ортопедичне лікування змінених в кольорі девітальних зубів, сприймаючи вибілювання як небезпечний метод. Новітні технології вибілювання зубів займають у стоматології провідне місце, проте ставлення до цієї процедури як пацієнтів, так і лікарів-стоматологів не є однозначним.

**Мета дослідження** – з'ясування ставлення до процедури вибілювання зубів пацієнтів та лікарів-стоматологів шляхом анкетного опитування.

**Матеріал та методи дослідження.** Для вивчення мотивації пацієнтів до процедури вибілювання та ставлення до даної процедури лікарів-стоматологів, було проведено анкетування, в якому приймали участь 100 лікарів-стоматологів та 101 пацієнт. Дослідження проводили методом опитування за розробленими нами анкетами.

Із загальної кількості пацієнтів (101 особа) – 76,24% пов'язані з медичною спеціальністю (лікарі, студенти, інтерни, медсестри) та 23,76% осіб з іншими професіями. Вік опитуваних коливався від 19 до 50 років. Порівняльний статистичний аналіз з використанням t-критерія Ст'юдента, не виявив достовірної відмінності у віці опитуваних, що дозволило нам у подальшому порівнювати ставлення осіб в обох групах до процесу вибілювання зубів.

Для вивчення ставлення лікарів-стоматологів до різних видів вибілювання зубів нами також був розроблений опитувальний лист. Усього в інтерактивному опитуванні взяли участь 100 лікарів-стоматологів: 51 особа (51%) – державної та 49 осіб (49%) приватної форм власності. Розподіл учасників опитування у групах був приблизно однаковим, що дозволило більш об'єктивно оцінити анкетування у групах лікарів-стоматологів.

#### **Результати дослідження та їх обговорення.**

У процесі інтерактивного опитування пацієнтів, отримали наступний розподіл відповідей:

- позитивно оцінювали процес вибілювання зубів 52 (67,53%) осіб, пов'язаних із медициною та 12 респондентів (50,0%), діяльність яких не пов'язана з медициною;
- негативно ставились до вибілювання зубів 9 осіб (11,68%) I групи та 5 респондентів (20,83%) II групи, пов'язуючи своє відношення з короточасним ефектом та дискомфортом, що проявляється у гіперчутливості зубів;
- важко було відповісти 13 особам (16,88%), робота яких була пов'язана із медициною та 5 особам, які не мали відношення до медицини;
- 3 особи (3,86%), майбутні лікарі та медичний персонал, та 2 особи (8,33%), не пов'язані із медициною, нічого не знали про вибілювання зубів.

Зацікавлено та позитивно до процедури вибілювання зубів, за даними анкетування, ставилися особи молодого (18-34 роки) віку: відповідно 45,5% у I групі та 41,7% у II групі.

Негативно оцінювали процедуру вибілювання зубів 3,89% (3 особи) у віці 25–34 роки I групи, та 8,33% (2 особи) відповідного віку II групи; у віковому інтервалі 18–24 роки відсутні особи в обох групах, які не сприймають вибілювання, як метод естетичного удосконалення. У старших вікових групах 6 респондентів (7,79%) I групи, та 5 осіб (20,83%) другої групи не мали довіри до процедури вибілювання (ніколи його не проводили, або не звертались до стоматолога з цього приводу). Звертає на себе увагу той факт, що 3,89% респондентів (3 особи) – медичних працівників у віці 25–44 років – не були проінформовані стосовно методу вибілювання зубів, 8,33% (2 особи) у віці 45–50 років серед респондентів, діяльність яких не пов'язана з медициною, виявили необізнаність з приводу цього питання.

При опитуванні лікарів-стоматологів державної та приватної сфер діяльності, не виявили фахівців, які б не знали про процедуру вибілювання зубів. При стажі роботи до 5 років, 12 учасників опитування державної медичної сфери (80%) позитивно ставилися до вибілювання зубів; у цій самій групі зі стажем роботи до 10 років, кількість прихильників вибілювання становила 11 осіб (68,75%); у інтервалі

більше 11 років роботи, позитивно до процедури вибілювання ставились відносно 6 лікарів (54,54%), та 3 лікарів (33,33%) відповідно.

У опитуванні лікарів приватних структур, з'ясували наступну тенденцію у ставленні до вибілювання зубів: 100% респондентів виконують згадану процедуру. Лікарі приватної практики, окрім професійної гігієни, застосовують заходи запобігання ускладнень до вибілюючих процедур.

У інтервалі стажу роботи 1–10 років, у 100% випадків стоматологи були прихильниками вибілювання зубів. При стажі роботи 11–15 років, у приватних установах, 2 стоматолога (22,2%) хоча й продовжували практикувати вибілювання зубів, однак, при можливості уникали його, мотивуючи це короткотривалістю ефекту процедури та ускладненнями, що супроводжують дану процедуру. На заключні питання анкети фахівці в основному не формулювали конкретних відповідей, пояснюючи ситуацію при вибілюванні, як малопередбачувану.

Подібну відповідь дали 4 учасники (66,6%) опитування зі стажем роботи у приватних клініках більше 15 років. Такі відповіді були трактовані нами, як негативні.

У загальному, ми повинні констатувати, що більшість фахівців при вибілюванні дотримуються лише інструкцій виробників, професійними методами працюють лікарі приватних установ; ускладнен-

ня у вигляді гіперестезії спостерігають «по звертанню» у терміни 2–7 днів. При призначенні домашніх методів, лікарі фіксували розвиток ускладнень, однак не могли вказати, у якому відсотку зафіксоване ускладнення. Одноставною думкою фахівців було призначення при гіперестезії десенситайзерів, професійних фторуючих препаратів, а також фторвмісних зубних паст та ополіскувачів.

**Висновки.** Отже, за результатами інтерактивного опитування, з'ясовано, що у більшості стоматологів приватної практики сформовано позитивне ставлення до вибілювання зубів. Спеціалісти зі стажем від 1 до 10 років зацікавлені та активно практикують професійне вибілювання зубів. Лікарі-стоматологи державної сфери більш негативно сприймають дану процедуру, що скоріше за все зумовлено недостатньою матеріально-технічною базою державних установ. Результати анкетного опитування пацієнтів залежно від віку та професії респондентів, дають підстави вважати перспективним вибілювання зубів, та сподіватися, що удосконалення процедури та профілактичних заходів буде сприяти збільшенню шанувальників цього виду естетичної стоматології.

**Перспективи подальших досліджень.** У наступних дослідженнях планується вивчити вплив різних вибілюючих середників на тверді тканини зубів.

## References

1. Vynohradova OM. Profilaktyka uskladnen pry vykorystanni domashnikh metodiv vidbilyuvannya [Prevention of complications when using home-made bleaching methods]. *Sovremennaya stomatologiya*. 2009; 3: 86-7. [Ukrainian]
2. Spiridonova TN. Otbelivanie zubov (obzor) [Teeth Whitening (Review)]. *Sovremennaya stomatologiya*. 2000; 2: 15-8. [Russian]
3. Yarova SP, ta in. Suchasni vybilyuyuchi systemy [Modern bleaching systems]. *Uchbovyi posibnyk*. Donetsk; 2006. 100 p. [Ukrainian]
4. Shmidzeder Y. Estetychna stomatolohiya [Aesthetic dentistry]. Lviv; 2005. 312 p. [Ukrainian]
5. Epple M, Meyer F, Enax J. A Critical Review of Modern Concepts for Teeth Whitening. *Dent J (Basel)*. 2019 Aug 1; 7 (3): pii: E79. PMID: 31374877. doi: 10.3390/dj7030079
6. Vaez SC, Correia ACC, Santana TR, Santana MLC, Peixoto AC, Leal PC, et al. A simple method to increase the bleaching effectiveness of high-concentrated carbamide peroxide used for in-office bleaching. *Int J Esthet Dent*. 2019; 14(3): 324-32. PMID: 31312817
7. Al-Maliky MA. Clinical Investigation of 940 nm Diode Laser Power Bleaching: An In Vivo Study. *J Lasers Med Sci*. 2019 Winter; 10(1): 33-6. PMID: 31360366. PMCID: PMC6499584. doi: 10.15171/jlms.2019.05

УДК 616.314–005.4–084-04

## ИНТЕРАКТИВНЫЙ ОПРОС ПАЦИЕНТОВ И СТОМАТОЛОГОВ ДЛЯ ИЗУЧЕНИЯ МОТИВАЦИИ К ОТБЕЛИВАНИЮ ЗУБОВ

Гнидь М. Р., Пупин Т. И., Виноградова Е. Н., Гнидь Р. М., Минько Л. Ю.

**Резюме.** Цвет зубов занимает одно из ведущих мест в эстетическом восприятии внешности пациента. Белоснежная улыбка считается залогом успеха как в личной жизни, так и в профессиональной карьере. Возможности современной стоматологии позволяют устранить практически любые врожденные или приобретенные эстетические дефекты твердых тканей зуба. Спектр современных услуг реставрационной неинвазивной стоматологии включает в себя и влияние на изменение существующего цвета зубов. Известно, что дисколорация твердых тканей зуба часто сопровождаются различными заболеваниями челюстной-лицевой области, заболеваниями других органов и систем. Новейшие технологии отбеливания зубов

занимают в стоматологии ведущее место, однако отношение к этой процедуре как пациентов, так и врачей-стоматологов является неоднозначным. Поэтому *целью нашего исследования* стало выяснение мотивации к процедуре отбеливания зубов пациентов и стоматологов путем анкетного опроса. Из общего числа пациентов (101 человек) – 76,24% связаны с медицинской специальности (врачи, студенты, интерны, медсестры) и 23,76% лиц других профессий. Возраст опрашиваемых колебался от 19 до 50 лет. Сравнительный статистический анализ с использованием t-критерия Стьюдента, не выявил достоверного различия в возрасте опрашиваемых, что позволило нам в дальнейшем сравнивать отношение лиц в обеих группах к процессу отбеливания зубов. Всего в интерактивном опросе приняли участие 100 врачей-стоматологов: 51 человек (51%) – государственной и 49 человек (49%) частной форм собственности. Установлено, что у большинства стоматологов частной практики сформировано положительное отношение к отбеливанию зубов. Специалисты со стажем от 1 до 10 лет заинтересованы и активно практикуют профессиональное отбеливание зубов. Врачи-стоматологи государственной сферы более негативно воспринимают данную процедуру, скорее всего это обусловлено недостаточной материально-технической базой государственных учреждений. Результаты анкетного опроса пациентов в зависимости от возраста и профессии респондентов, дают основания считать перспективным отбеливание зубов, и надеяться, что усовершенствование процедуры и профилактических мероприятий будет способствовать увеличению поклонников этого вида эстетической стоматологии.

**Ключевые слова:** отбеливание зубов, анкетный опрос.

UDC 616.314–005.4–084-04

### Interactive Survey of Patients and Dentists to Study the Motivation for Teeth Whitening

Gnid M., Pupin T., Vynogradova O., Gnid R., Minko L.

**Abstract.** The color of the teeth occupies one of the leading places in the aesthetic perception of the patient's appearance. A white smile is considered the key to success in both personal and professional careers. Possibilities of modern dentistry allow eliminating almost any congenital or acquired aesthetic defects of hard tissues of tooth. The range of modern non-invasive dentistry restoration services also includes the effect on the change of existing tooth color. It is known that discolorations of hard tissues of the tooth are often accompanied by various diseases of the maxillofacial area, diseases of other organs and systems. The latest dental whitening technologies are at the forefront of dentistry, but there is no ambiguity in the treatment of both patients and dentists.

*The purpose of our study* was to find out the patients and dentists' motivation for the teeth whitening procedure with the help of a questionnaire, which was attended by 100 dentists and 101 patients.

**Material and methods.** Of the total number of patients (101 people), 76.24% were related to the medical specialty (doctors, students, interns, nurses) and 23.76% of people were of other professions. The age of the respondents ranged from 19 to 50 years. Comparative statistical analysis using Student's t-test revealed no significant difference in the age of the respondents, which allowed us to further compare the attitudes of individuals in both groups to the teeth whitening process.

**Results and discussion.** We also developed a questionnaire to study the attitude of dentists to different types of teeth whitening. In total, 100 dentists participated in the interactive survey: 51 individuals (51%) worked in state hospitals and 49 individuals (49%) worked in private clinics. The distribution of survey participants in the groups was approximately the same, which allowed a more objective assessment of the questionnaire in the groups of dental practitioners. We must state that most state hospitals specialists only follow the manufacturer's instructions, and private doctors work professionally; complications in the form of hyperesthesia were observed in some cases during 2–7 days. When assigning home methods, doctors recorded the development of complications, but could not indicate the percentage of complications recorded. The unanimous opinion of the experts was the appointment of hyperesthesia desensitizers, professional fluoridating preparations, as well as fluoride-containing toothpastes and rinses. It was found out that most dentists had positive attitude towards teeth whitening. Specialists with experience from 1 to 10 years were interested and actively practice professional teeth whitening. Dental practitioners in the state hospitals were more negative about this procedure, which is most likely due to the inadequate material and technical base of public institutions.

**Conclusion.** The results of the questionnaire survey of patients, depending on the age and profession of the respondents, give reason to think that a teeth whitening procedure is promising, and hope that the improvement of the procedure and preventive measures will help to increase the admirers of this type of aesthetic dentistry.

**Keywords:** teeth whitening, questionnaire.

*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 26.05.2019 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs04.05.266

УДК [616.216-002-07-08:004.9]-037

Григорів С. М.<sup>1</sup>, Демяник Д. С.<sup>1</sup>, Волошан О. О.<sup>1</sup>,  
Ентіна Ю. М.<sup>2</sup>, Аврунін О. Г.<sup>3</sup>

## МОЖЛИВОСТІ ПРОГНОЗУВАННЯ ТА ОЦІНКИ РЕЗУЛЬТАТІВ ЛІКУВАННЯ ПАЦІЄНТІВ РЕТРОСПЕКТИВНОЇ ГРУПИ З РІЗНОМАНІТНИМИ ФОРМАМИ ОДОНТОГЕННОГО ВЕРХНЬОЩЕЛЕПНОГО СИНУСИТУ ЗА ДОПОМОГОЮ АВТОМАТИЗОВАНОЇ КОМП'ЮТЕРНОЇ ПРОГРАМИ

<sup>1</sup> Харківський національний медичний університет, Україна

<sup>2</sup> Комунальне некомерційне підприємство Харківської обласної ради  
«Обласна клінічна лікарня», Україна

<sup>3</sup> Харківський національний університет радіоелектроніки, Україна

alexsurgery1990@gmail.com

Метою роботи було визначення характеру ускладнень на основі аналізу методів лікування за даними історій хвороб ретроспективної групи хворих на одонтогенний верхньощелепний синусит за допомогою розробленої комп'ютерної програми прогнозування, співставлення ретроспективних та даних запропонованої програми, щодо підтвердження її спроможності для покращення якості лікування пацієнтів з одонтогенним верхньощелепним синуситом.

Було проведено ретроспективний аналіз 206 історій хвороб пацієнтів із різноманітними формами одонтогенного верхньощелепного синуситу, які знаходились на стаціонарному лікуванні у відділенні хірургії голови та шиї КНП ХОР «ОКЛ», клінічній базі кафедри хірургічної стоматології та щелепно-лицевої хірургії Харківського національного медичного університету у період з 2014–2017 роки.

За допомогою кваліфікованої експертної групи було створено та затверджено достовірну базу найбільш інформативних діагностичних критеріїв для розробки автоматизованої комп'ютерної програми прогнозування перебігу та лікування пацієнтів з різноманітними формами одонтогенного верхньощелепного синуситу.

Проведений нами аналіз даних історії хвороб ретроспективної групи пацієнтів хворих на різноманітні форми одонтогенного верхньощелепного синуситу дозволив виявити найбільш розповсюджену клінічну форму даної патології (загострення хронічного з катарально-поліпозними проявами – 147 клінічних випадків (71,3%), встановити найбільш розповсюджені чинники захворювання (різноманітні форми періодонтитів – 89 хворих (43,2%), радикулярні кісти – 73 клінічних випадків (35,4%).

Було встановлено, що найбільш розповсюджені методика – операція: «Гайморотомія з видаленням причинного зуба /зубів та пластичним закриттям дефекту місцевими тканинами» (36% від усіх оперативних втручань). «Цистогайморотомія з видаленням причинного зуба з пластичним закриттям дефекту місцевими тканинами» проводилась 51 хворому (24,7%). Цистогайморотомія з накладанням сполучення з нижнім носовим ходом та видаленням причинного зуба проведено 12 пацієнтам (5,8%). Двоетапна методика хірургічного лікування з попередньою катетеризацією верхньощелепного синуситу та видаленням причинного зуба/ зубів на фоні білякоренових кістоподібних новоутворень проведено у 10 клінічних випадках (4,8%). Питома вага фактичних ускладнень в залежності від клінічної форми одонтогенного верхньощелепного синуситу становила 9,22% (19 пацієнтів).

Отримані дані результатів лікування пацієнтів ретроспективної групи склали базу діагностичних критеріїв автоматизованої комп'ютерної програми, за допомогою якої були проведені розрахунки бажаних показників для оптимізованого індивідуального підходу до кожного клінічного випадку, щодо покращення якості лікування та попередження розвитку ускладнень.

**Ключові слова :** одонтогенний верхньощелепний синусит, експертні системи, діагностика, комп'ютерне прогнозування хвороб.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Дана робота являється фрагментом НІР «Характер, структура та лікування основних стоматологічних хвороб», № державної реєстрації 0116U004975.



**Вступ.** На сьогоднішній день у світі існують багаточисленні методики діагностики та лікування одонтогенного верхньощелепного синуситу (ОВС), при яких широко використовуються як хірургічні, так і консервативні варіанти надання медичної допомоги [1, 2, 3].

Однак, не зважаючи на значні успіхи в діагностиці й прогрес у лікуванні даної категорії пацієнтів, більшість клініцистів відмічають велику кількість рецидивів та ускладнень після хірургічного втручання, що складають від 30% до 50% [4, 5, 6, 7].

У більшості випадків дані питання пов'язані з труднощами діагностики, специфічними анатомо-фізіологічними властивостями верхньощелепних синусів, поліетіологічними факторами захворювання, багаточисленними клінічними проявами, що у свою чергу пов'язане з складним лікуванням та високим ризиком рецидивів та ускладнень. Оперативні методи лікування у ряді випадків можуть призводити до довготривалого реабілітаційного періоду та значного зниження якості життя пацієнтів в наслідок травматичності з одного боку (порушення роботи остеоміатального комплексу) та нерадикальності з другого (недостатня ревізія патологічного – зміненої слизової оболонки) [8].

Однією з причин невдач у лікуванні ОВС залишається й людський фактор, тому актуальним питанням є застосування штучного інтелекту, новітніх експертних систем у прогнозуванні течії й корекції лікування хвороб, у тому числі захворювань щелепно-лицевої ділянки [9]. Використання даних систем у галузі медицини дозволяють спеціалістам з високою вірогідністю встановлювати діагноз, надавати поради, щодо вибору тактики лікування, прогнозувати течію захворювання, визначати рівень загрози та попереджувати різноманітні ускладнення [10]. Необхідно зазначити, що такі автоматизовані програми несуть додаткові, допоміжні ролі у покращенні якості надання кваліфікованої допомоги та основна відповідальність залишається за лікарем.

**Метою даного дослідження** було визначення характеру ускладнень на основі аналізу методів лікування за даними історій хвороб ретроспективної групи хворих на ОВС за допомогою комп'ютерної програми прогнозування, співставлення ретроспективних та даних комп'ютерної програми прогнозування, щодо підтвердження її спроможності для покращення якості лікування пацієнтів з ОВС.

**Матеріал та методи дослідження.** Для вирішення поставленої мети нами був проведений ретроспективний аналіз 206 історій хвороб пацієнтів з різноманітними формами ОВС, які знаходились на стаціонарному лікуванні у відділенні хірургії голови та шиї КНП ХОР «ОКЛ», клінічній базі кафедри хі-

рургічної стоматології та щелепно-лицевої хірургії Харківського національного медичного університету у період з 2014–2017 роки. За допомогою кваліфікованої експертної групи, яку складали члени проблемної комісії за фахом «Стоматологія», було створено та затверджено достовірну базу найбільш інформативних діагностичних критеріїв. Сумісно з кафедрою біомедичної інженерії Харківського національного університету радіоелектроніки на основі вищезазначених даних, створена комп'ютерна програма прогнозування перебігу та лікування пацієнтів з різноманітними формами ОВС.

Нами були систематизовані дані 206 хворих на ОВС за формою патології, етіологічним фактором та методом проведеного оперативного втручання. Вивченні інформаційні дані суб'єктивних, об'єктивних, лабораторних та рентгенологічних досліджень вносились до комп'ютерної програми, де підлягали обчислюванню. Таким чином фактичні дані результатів лікування пацієнтів за історіями хвороб співставлялися з прогностичними автоматизованими даними «штучного інтелекту» для визначення ризику виникнення ускладнень.

Проаналізувавши матеріали історії хвороб були встановлені три групи пацієнтів з клінічними формами ОВС: 1) хронічні (16 пацієнтів – 7,7%), 2) гострі (43 – 20,8%), 3) загостренні (147 – 71,3%). За етіологічним одонтогенним фактором були виділені: 1) перфорації верхньощелепного синусу (ВС) (21 пацієнт – 10,2%), 2) перфорації верхньощелепного синусу з чужорідним тілом (2 – 1%), 2) нориці ВС (13 – 6,3%), 3) різноманітні форми періодонтитів (гострий, хронічний, загострення, в деяких випадках з чужорідним тілом – фрагмент кореню, пломбувальний матеріал, 89 – 43,2%) 4) білякореневі кісти (73 – 35,4%), 5) тільки чужорідні тіла ВС (8 – 3,8%). Проаналізовані типи проведення хірургічного втручання (**табл. 1**).

Проведений ретроспективний аналіз історії хвороб пацієнтів виявив наступні ускладнення (**табл. 2**).

Дослідження виконані з дотриманням основних положень «Правил етичних принципів проведення наукових медичних досліджень за участю людини», затверджених Гельсінською декларацією (1964–2013 pp.), ICH GCP (1996 p.), Директиви ЄС № 609 (від 24.11.1986 p.), наказів МОЗ України № 690 від 23.09.2009 p., № 944 від 14.12.2009 p., № 616 від 03.08.2012 p.

**Результати дослідження та їх обговорення.** Проведений аналіз даних історії хвороб ретроспективної групи пацієнтів хворих на різноманітні форми ОВС дозволив виявити найбільш розповсюджену клінічну форму даної патології (загострення хронічного з катарально-поліпозними проявами –



**Таблиця 1** – Типи проведення хірургічних втручань з приводу ОВС

| Тип проведення оперативного втручання хворим на ОВС                                                                                                                                                  | Кількість оперативних втручань | Загальна кількість (100%) |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------|---------------------------|
| Гайморотомія з пластичним закриттям дефекту (перфорація та нориця) місцевими тканинами                                                                                                               | 23 (11,2%)                     | 206 (100%)                |
| Назогайморотомія з пластичним закриттям дефекту (перфорація та нориця) місцевими тканинами                                                                                                           | 6 (3,0%)                       |                           |
| Назогайморотомія з видаленням причинного зуба / зубів та пластичним закриттям дефекту місцевими тканинами                                                                                            | 3 (1,4%)                       |                           |
| Гайморотомія з видаленням причинного зуба /зубів та пластичним закриттям дефекту місцевими тканинами                                                                                                 | 74 (36%)                       |                           |
| Цистогайморотомія з видаленням причинного зуба з пластичним закриттям дефекту місцевими тканинами                                                                                                    | 51 (24,7%)                     |                           |
| Цистоназогайморотомія з видаленням причинного зуба та пластичним закриттям дефекту місцевими тканинами                                                                                               | 12 (5,8%)                      |                           |
| Гайморотомія з видаленням причинного зуба/ зубів й видаленням чужорідного тіла (пломбувального матеріалу) та пластичним закриттям дефекту місцевими тканинами                                        | 8(3,8%)                        |                           |
| Гайморотомія з видаленням чужорідного тіла (пломбувального матеріалу) та пластичним закриттям дефекту місцевими тканинами                                                                            | 3 (1,4%)                       |                           |
| Назогайморотомія з видаленням причинного зуба/ зубів й видаленням чужорідного тіла (пломбувального матеріалу) та пластичним закриттям дефекту місцевими тканинами                                    | 4 (1,9%)                       |                           |
| Назогайморотомія з видаленням чужорідного тіла (пломбувального матеріалу) та пластичним закриттям дефекту місцевими тканинами                                                                        | 1 (0,5%)                       |                           |
| Двоетапна методика хірургічного лікування – 1 етап – Видалення причинного зуба/ зубів. 2 етап – Гайморотомія з пластичним закриттям дефекту місцевими тканинами                                      | 5 (2,4%)                       |                           |
| Двоетапна методика хірургічного лікування – 1 етап – Видалення причинного зуба, катетеризація верхньощелепного синусу. 2 етап – Цистогайморотомія з пластичним закриттям дефекту місцевими тканинами | 5 (2,4%)                       |                           |
| Двоетапна методика хірургічного лікування – 1 етап – катетеризація верхньощелепного синусу. 2 етап – Цистогайморотомія з пластичним закриттям дефекту                                                | 5 (2,4%)                       |                           |
| Видалення причинного зуба/зубів та катетеризація верхньощелепного синусу                                                                                                                             | 4 (2%)                         |                           |
| Катетеризація верхньощелепного синусу                                                                                                                                                                | 2 (1%)                         |                           |

**Таблиця 2** – Характеристика ускладнень у пацієнтів на ОВС в залежності від клінічної форми

| Ускладнення                                                                    | Гострі форми ОВС |         | Хронічні форми ОВС | Загострення хронічного ОВС |                   | Загальна кількість ускладнень |    |
|--------------------------------------------------------------------------------|------------------|---------|--------------------|----------------------------|-------------------|-------------------------------|----|
|                                                                                | серозний         | гнійний |                    | катарально-поліпозний      | гнійно-поліпозний |                               |    |
| Післяопераційна гематома та абсцес м'яких тканин                               | –                | 2       | –                  | –                          | 3                 | 5                             | 19 |
| Флегмони м'яких тканин обличчя                                                 | –                | 1       | –                  | –                          | –                 | 1                             |    |
| Післяопераційний дефект слизово-окісного клапту у ділянці пластичного закриття | –                | 3       | –                  | 1                          | 4                 | 8                             |    |
| Рецидив ВС після проведеного лікування                                         | –                | 2       | –                  | 1                          | 2                 | 5                             |    |

147 клінічних випадків (71,3%), встановити найбільш розповсюджені чинники захворювання (різноманітні форми періодонтитів – 89 хворих (43,2%), радикальні кісти – 73 клінічних випадків (35,4%). Вищезазначені патології склали основні етіологічні групу захворювань однотогенної природи, що визивали ОВС.

Особливу увагу було приділено до складання загальної картини типів проведення оперативних втручань та встановлено, що найбільш розповсюдженою методикою була операція : «Гайморотомія з видаленням причинного зуба /зубів та пластичним закриттям дефекту місцевими тканинами» (36% від усіх оперативних втручань.

«Цистогайморотомія з видаленням причинного зубу з пластичним закриттям дефекту місцевими тканинами» проводилась 51 хворому (24,7%). Цистогайморотомія з накладанням сполучення з нижнім носовим ходом та видаленням причинного зубу проведено 12 пацієнтам (5,8%). Двоетапна методика хірургічного лікування з попередньою катетеризацією ВС та видаленням причинного зубу/зубів на фоні білякоренивих кістоподібних новоутворень проведено у 10 клінічних випадках (4,8%).

Питома вага фактичних ускладнень в залежності від клінічної форми ОВС становила 9,22% (19 пацієнтів). Основну кількість ускладнень склали пацієнти, у яких відмічався післяопераційний дефект слизово-окісного клапту у ділянці пластичного закриття – 8 чоловік (3,8%), що зустрічались в основному при гострих гнійних та загострених хронічних формах гнійно-поліпозного ОВС. Дане ускладнення характеризувалось порушенням цілісності м'яких тканин слизово-окісного клаптя після проведення пластичного закриття (одноетапна методика) й насамперед було пов'язане з некоректною тактикою хірургічного лікування при якому не проводилась попередня катетеризація ВС на фоні рясної гнійної ексудації, а також не дотриманням вимог післяопераційного реабілітаційного режиму хворим.

Гнійно-запальні ускладнення (післяопераційні гематоми й абсцеси м'яких тканин та флегмони обличчя) спостерігались у 6 пацієнтів (3%), що з одного боку було наслідком несвоєчасного звернення за медичною допомогою, з другого – відкладеним видаленням причинного зубу та відсутністю задовільного відтоку ексудату з ВС.

Рецидив ОВС після проведеного стаціонарного лікування відмічався у 5 хворих (2,4%) переважно при гнійних запаленнях ВС, що було пов'язане, на наш погляд, з рядом факторів: нерадикальність оперативного втручання, у тому числі відсутність назогаймороанастомозу; складністю бактеріального фону патогенної мікрофлори; поліетіологічністю захворювання та ін.

Отримані дані результатів лікування пацієнтів ретроспективної групи склали базу діагностичних критеріїв автоматизованої комп'ютерної програми за допомогою якої були проведені розрахунки бажаних показників. Проведені дослідження з використанням експертної системи виявили наступні прогностичні результати: 1) виявлення рівня загрози виникнення ускладнень в залежності від клінічної форми ОВС становило: низький – 13,1%, се-

редній – 38,3%, високий – 48,5%, що відповідало визначеним групам ризику (низький, середній, високий), 2) у 91% випадків коректність тактики комплексного лікування хворих на ОВС було підтверджено за допомогою автоматизованої комп'ютерної програми, 3) було встановлено, що у 9,2% клінічних випадків вибір обсягу хірургічного втручання не відповідало прогнозованому за допомогою автоматизованої комп'ютерної програми, що могло бути пов'язане з виникненням ускладнень.

**Обговорення отриманих результатів.** Отримані дані історії хвороб пацієнтів ретроспективної групи склали базу даних для створення автоматизованої комп'ютерної програми прогнозування течії та виникнення ускладнень ОВС [11]. Обробка та аналіз вихідного матеріалу за допомогою експертної системи дозволило виявити, що у 91% випадків коректність тактики комплексного лікування не викликала сумнівів, але кількість ускладнень становила 9,2%, що, на наш погляд, може бути пов'язане з відсутністю оптимізованого індивідуального підходу до кожного клінічного випадку [12]. Це може бути скорочено завдяки застосуванню розробленого методу на базі комп'ютерної технології, що і обумовлює необхідність проведення наших наступних досліджень [10].

#### Висновки

1. Найбільш розповсюдженою клінічною формою ОВС виявилось загострення хронічного з катарально-поліпозними проявами.
2. Найбільш розповсюдженою методикою була операція: «Гайморотомія з видаленням причинного зуба /зубів та пластичним закриттям дефекту місцевими тканинами».
3. Питома вага фактичних ускладнень в залежності від клінічної форми ОВС становила 9,22% (19 пацієнтів).
4. Розроблена автоматизована комп'ютерна програма прогнозування перебігу та лікування ОВС, проведені розрахунки бажаних показників й отримані прогностичні результати, що доводить ефективність використання експертної системи у подальшому лікуванні проспективної групи пацієнтів з даною патологією.

**Перспективи подальших досліджень.** Пріоритетом наших наступних досліджень є апробація та впровадження у клінічну практику комп'ютерної автоматизованої програми прогнозування перебігу та методів лікування пацієнтів на ОВС з метою індивідуального підходу до кожного клінічного випадку. Очікуванні результати досліджень будуть пов'язані з проспективною групою тематичних пацієнтів.

#### References

1. Khudaybergenov GG, Gun'ko VI. Opyt diagnostiki i lecheniya bol'nykh s odontogennym verkhnechelyustnym sinusitom. *Stomatologiya*. 2011; 3: 59-61. [Russian]

2. Hindawi M, Bainton R, Srinivasan D. Non-surgical management of stage 3 biphosphonate-related oroantral fistula. *Br J Oral Maxillofac Surg*. 2011 Jul; 49(5): 16-7. PMID: 20965623. DOI: 10.1016/j.bjoms.2010.09.009
3. Kennedy DW, Adappa ND. Endoscopic maxillary antrostomy: not just a simple procedure. *Laryngoscope*. 2011 Oct; 121(10): 2142-5. PMID: 21796640. DOI: 10.1002/lary.22169
4. Demyanyk DS, Poberezhnyk HA. Monitorynh uskladnen' u khvoroho na odontohennyi haymoryt. *Halyts'kyi likars'kyi visnyk*. 2010.; 4: 14-6 [Ukrainian]
5. Zeker'yayev RS. *Sravnitel'naya otsenka endoskopicheskikh metodov lecheniya bol'nykh khronicheskim odontogen-nym gaymoritom, vyzvannym vyvedeniyem plombirovochnogo materiala v verkhnechelyustnoy sinus*. Abstr. PhD. (Med.). Stavropol'; 2009. [Russian]
6. Sysolyatin SP, Sysolyatin PG, Palkina MO, Ashurko IP. Diagnostika i lecheniye oslozhneniy, svyazannykh s vyvedeni-yem stomatologicheskikh plombirovochnykh materialov v verkhnechelyustnoy sinus. *Stomatologiya*. 2009; 1: 47–50. [Russian]
7. Kim E, Duncavage JA. Prevention and management of complications in maxillary sinus surgery. *Otolaryngol Clin North Am*. 2010 Aug; 43(4): 865-73. PMID: 20599090. DOI:10.1016/j.otc.2010.04.011
8. Mokhnacheva SB, Nikiforova YuN. Lecheniye odontogennogo gaymorita v otdelenii chelyustno-litsevoy khirurgii BUZ UR Pervaya RKB MZ UR. *Zdorov'ye, demografiya, ekologiya finno-ugorskikh narodov*. 2015; 3: 50-1. [Russian]
9. Nikol's'kiy Yu, Shcherbyna Yu., Yakymenko R. Dereva pryynyattya rishen' ta yikhnye zastosuvannya dlya prohnozu-vannya diahnozu u medytsyni. *Visnyk Lvivs'koho Universytetu. Seriya prykladnoyi matematyky, informatyky*. 2003; 4: 49-54. [Ukrainian]
10. Groselj D, Malus M, Grabec I. *Computer –Aided Diagnostic System in Dentistry. Medical Informatics Europe 1999. Eds P Kokol, et al. IOS Press; 1999. p. 639- 44.*
11. Grigorov SM, Demyanyk DS, Voloshan OO. Retrospektyvna kliniko- anamnestychna ta renthenolohichna Kharakter-ystyka patsiyentiv z riznomanitnymi formamy odontohenoho verkh'n'oshchelepnoho synusytu. *Experimental and Clinical Medicine*. 2018; 4(81): 76-81. [Ukrainian]
12. Voloshan OO Mistsevi hniyno-zapal'ni uskladenennya odontohennykh verkh'n'oshchelepnykh synusytiv. *Medytsyna tretoho tysyacholittya: Zbirnyk tez mizhvuzivs'kikh konferentsiy dokh v hakh t st d t v. Kharkiv*; 2019. 2019: 539. [Ukrainian]

УДК [616.216-002-07-08:004.9]-037

# **ВОЗМОЖНОСТИ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ И ОЦЕНКИ РЕЗУЛЬТАТОВ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ РЕТРОСПЕКТИВНОЙ ГРУППЫ С РАЗНООБРАЗНЫМИ ФОРМАМИ ОДОНТОГЕННОГО ВЕРХНЕЧЕЛЮСТНОГО СИНУСИТА С ПОМОЩЬЮ АВТОМАТИЗИРОВАННОЙ КОМПЬЮТЕРНОЙ ПРОГРАММЫ**

**Григоров С. Н., Демяник Д. С., Волошан А. А., Энтина Ю. М., Аврунин О. Г.**

**Резюме.** Целью данного исследования было определение характера осложнений на основе анализа истории болезней ретроспективной группы больных с одонтогенным верхнечелюстным синуситом с помощью компьютерной программы прогнозирования, сопоставление ретроспективных и данных компьютерной программы прогнозирования, а также подтверждении ее способности для улучшения качества лечения пациентов с данной патологией. С помощью квалифицированной экспертной группы были созданы и утверждены достоверные базы наиболее информативных диагностических критериев. Совместно с кафедрой биомедицинской инженерии Харьковского национального университета радиоэлектроники на основе вышеупомянутых данных, создана компьютерная программа прогнозирования течения и лечения пациентов с различными формами одонтогенного верхнечелюстного синусита. Систематизированы данные 206 больных одонтогенным верхнечелюстным синуситом по форме патологии, этиологическим фактором и методам проведенного оперативного вмешательства. Изученные информационные данные субъективных, объективных, лабораторных и рентгенологических исследований вносились в компьютерную программу, где подлежали исчислению. Фактические данные результатов лечения пациентов сопоставлялись с прогностическими автоматизированными данными «искусственного интеллекта» для определения риска возникновения осложнений. Особое внимание было уделено к составлению общей картины типов проведения оперативных вмешательств и выявлению фактических осложнений, которые составили 9,22% (19 пациентов). Анализируя выходные результаты прогноза, полученные за счет автоматизированной экспертной системы, помогло сосредоточить внимание на ошибках, допущенных при диагностировании различных форм одонтогенного верхнечелюстного синусита и подробнее подойти к выбору определенной тактики хирургического вмешательства в зависимости от клинической формы патологии и этиологических факторов, прогностическим путем, потенциально уменьшить уровень осложнений.

**Ключевые слова:** одонтогенный верхнечелюстной синусит, экспертные системы, диагностика, компьютерное прогнозирование болезней.

UDC [616.216-002-07-08:004.9]-037

**Possibilities of Predicting and Evaluating the Results of Treating Patients of Retrospective Group with Various Forms of Odontogenic Maxillary Sinusitis using Automated Computer Program**

**Grigorov S., Demyanyk D., Voloshan O., Entina Y., Avrunin O.**

**Abstract.** *The purpose of the study was to determine the nature of the complications using the analysis of treatment methods based on the data from medical records in retrospective group patients with the odontogenic maxillary sinusitis with the help of developed computer program for prediction and comparison of the retrospective and the data of the proposed program, in order to confirm their capacity to improve the quality of treatment of patients with odontogenic maxillary sinusitis.*

**Material and methods.** We conducted a retrospective analysis of 206 medical records of patients with various odontogenic maxillary sinusitis forms. These patients were treated at the Department of Surgery of the head and neck of Kharkiv Regional Hospital, the clinical base of the Department of Surgical dentistry and maxillofacial surgery of Kharkiv National Medical University in the period from 2014 to 2017. An automated computer program for prediction of the course and treatment of patients with various odontogenic maxillary sinusitis forms was established and approved with the help of a qualified expert group, a reliable database of the most informative diagnostic criteria for the development.

**Results and discussion.** The analysis of data in the medical records of the retrospective group of patients with various forms of odontogenic maxillary sinusitis allowed to reveal the most common clinical form of this pathology (exacerbation of chronic with catarrhal and polyposis manifestations in 147 clinical cases (71.3%), to establish the most common causes of the disease (various forms of periodontitis in 89 patients (43.2%), radicular cysts in 73 clinical cases (35.4%).

The most common method was the sinusotomy with the removal of the causative tooth / teeth and plastic closure of the defect by local tissues (36% of all surgical interventions). Cyst-sinusotomy with the removal of causative teeth with plastic closure of the defect by local tissues was performed on 51 patients (24.7%). The cyst-sinusotomy with overlapping of the lower nasal passage and removal of the causative tooth was performed on 12 patients (5.8%). A two-step procedure for surgical treatment with prior catheterization of the sinus and removal of causative tooth / teeth against background of cyst tumors was performed in 10 clinical cases (4.8%). The proportion of actual complications depending on the clinical form of odontogenic maxillary sinusitis was 9.22% (19 patients).

**Conclusions.** The obtained data formed the basis of diagnostic criteria for the computerized program which allowed performing the calculations of desirable indicators for an optimized individual approach to each clinical case in order to improve the quality of treatment and prevent the development of complications.

**Keywords:** odontogenic maxillary sinusitis, expert systems, diagnostics, computer prediction of diseases.

*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 23.05.2019 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs04.05.272

УДК 616.314:614.8

Данкевич-Харчишин І. С.

## ПОШИРЕНІСТЬ ОСНОВНИХ СТОМАТОЛОГІЧНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ У ПАЦІЄНТІВ З АТЕРОСКЛЕРОЗОМ

Львівський національний медичний університет імені Д. Галицького, Україна

mocart\_83@mail.ru

З численних фонових захворювань, потенційно здатних впливати на стоматологічну захворюваність, атеросклероз, мабуть, в першу чергу звертає на себе увагу. Це обумовлено його високою поширеністю, медико-соціальною значущістю. Атеросклероз знаходиться на одному з перших місць серед причин смертності в світі і є однією з найбільш частих причин втрати працездатності та інвалідизації населення. В останнє десятиліття збільшився інтерес до стану здоров'я порожнини рота у пацієнтів із серцево-судинною патологією.

Проведено аналіз даних з 2014 по 2019 рр. про епідеміологічну ситуацію за клініко-лабораторними характеристиками основних стоматологічних захворювань (карієсу зубів, захворювань пародонту, уражень слизової оболонки порожнини рота) у пацієнтів з атеросклерозом, отримані на підставі проведеного наукового дослідження.

**Мета дослідження** – підвищення ефективності профілактики і комплексного лікування захворювань тканин порожнини рота у пацієнтів з атеросклерозом.

У ході проведеного епідеміологічного дослідження нами було обстежено 290 пацієнтів (174 в основних групах і 116 в контрольних групах). Методи дослідження включали: дослідження каріозних уражень; дослідження захворювань тканин пародонту; дослідження уражень слизової оболонки порожнини рота; статистичні методи (W-критерій Шапіро-Уїлкі, t-критерій Стьюдента для незв'язаних вибірок, U-критерій Манна-Уїтні).

На підставі комплексного аналізу результатів епідеміологічного дослідження слід зробити висновок, що у хворих з атеросклерозом в порівнянні з практично здоровими пацієнтами: карієс зубів не має специфіки клінічних проявів; захворювання пародонту відрізняються рядом клінічних показників, які підтверджують схильність хворих на атеросклероз до патологічних пародонтальних процесів; захворювання слизової оболонки порожнини рота також не мають істотних клінічних відмінностей. Таким чином представлено докази взаємозв'язку

між атеросклерозом в якості фоновієї патології і ураженнями тканин пародонту.

**Ключові слова:** основні стоматологічні захворювання, атеросклероз, індексна оцінка.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Робота являє собою фрагмент науково-дослідної роботи кафедри терапевтичної стоматології ФПДО ЛНМУ ім. Д. Галицького «Захворювання пародонта, їх зв'язок з патологією внутрішніх органів та станом довкілля», № державної реєстрації 0110U002155.

**Вступ.** З численних фонових захворювань, потенційно здатних впливати на стоматологічну захворюваність, атеросклероз, мабуть, в першу чергу звертає на себе увагу [1, 5, 6, 9]. Це обумовлено його високою поширеністю, медико-соціальною значущістю [4, 7]. Атеросклероз знаходиться на одному з перших місць серед причин смертності в світі і є однією з найбільш частих причин втрати працездатності та інвалідизації населення [1, 2, 4]. В останнє десятиліття збільшився інтерес до стану здоров'я порожнини рота у пацієнтів із серцево-судинною патологією [1, 4]. Низкою авторів доведено взаємно обтяжливий вплив захворювань порожнини рота і соматичної патології [3, 9]. Наявність вогнищ одонтогенної інфекції у пацієнтів з атеросклерозом погіршує стан серцево-судинної системи пацієнтів, тому вивчення їх стоматологічного статусу і виявлення запальних захворювань порожнини рота є актуальним завданням [6]. Обставини, зазначені вище, визначають актуальність і значимість даного комплексного дослідження, проведеного з позиції системного підходу, з перспективою впровадження отриманих результатів в практичну охорону здоров'я.

**Мета дослідження:** визначити превалювання основних захворювань тканин порожнини рота у пацієнтів з атеросклерозом.

**Матеріал та методи дослідження.** У ході проведеного з 2014 по 2019 рр. епідеміологічного дослідження було обстежено 290 пацієнтів (174 в



основній групі і 116 в контрольній групі), у віці 40–80 років, з процентним співвідношенням чоловіків і жінок 65.5% і 34.5% відповідно.

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.

Методи дослідження включали:

- дослідження каріозних уражень (індекс КРВ);
- дослідження захворювань тканин пародонту (індекс гігієнічного стану порожнини рота (ОHI-S) по JC Green- JR Vermillion; папілярний-маргінально-альвеолярний індекс (РМА), пародонтальний індекс (PI), індекс потреби в лікуванні захворювань пародонту (СРІТN); проба Шиллера -Пісарєва, проба за Кулаженком, бактеріологічне дослідження вмісту пародонтальних кишень, цитологічне дослідження мазків-відбитків ясенної борозни);
- дослідження уражень слизової оболонки порожнини рота (СОПР) (стоматоскопії);
- статистичні методи (W-критерій Шапіро-Уїлкі, t-критерій Стюдента для незв'язаних вибірок, U-критерій Манна-Уїтні).

**Результати дослідження.** На першому етапі дослідження проаналізована картина стоматологічної захворюваності у пацієнтів з атеросклерозом. В етап дослідження включені пацієнти з типовими стоматологічними захворюваннями, котрі мають в якості фонові патології атеросклероз. У хворих на атеросклероз (n = 87 чол.) рівень поширеності поєднання трьох основних стоматологічних захворювань склав 96.6% (84 з 87 чол.). У пацієнтів без атеросклерозу (n = 29 чол.) аналогічний рівень склав 75.9% (22 з 29 чол.). Таким чином, в середньому поширеність поєднання трьох основних стоматологічних захворювань у хворих на атеросклероз перевищує таку у пацієнтів без атеросклерозу на 20.7%. При аналізі поширеності стоматологічних захворювань і співвідношенні нозологічних форм цих захворювань при атеросклерозі отримані наступні результати.

Так, при оцінці поширеності карієсу зубів встановлено, що у хворих на атеросклероз (n = 87 чол.) вона становить 75.9% (66 з 87 чол.). У пацієнтів без атеросклерозу аналогічний показник становить 75.9% (22 з 29 чол.). Статистично очевидно відсутність міжгрупових відмінностей за цим показником.

При оцінці поширеності захворювань тканин пародонту встановлено, що у хворих на атеросклероз (n = 87 чол.) вона становить 93.1% (81 з

87 чол.). У пацієнтів без атеросклерозу становить 65.5% (19 з 29 чол.).

При оцінці поширеності уражень слизової оболонки порожнини рота встановлено, що у хворих на атеросклероз (n = 87 чол.) вона становить 37.9% (33 з 87 чол.). У пацієнтів без атеросклерозу аналогічний показник становить 10.3% (3 з 29 чол.). Статистична різниця між групами при оцінці поширеності захворювань пародонту і слизової оболонки порожнини рота становить 27.6% з «перевагою» в сторону хворих на атеросклероз.

Статистичний аналіз показника КРВ і ОHI-S показав відсутність його відмінностей в групах пацієнтів при наявності і відсутності атеросклерозу. Це свідчить про відсутність відмінностей клініко-лабораторної характеристики каріозних уражень і порівнянності рівня гігієни порожнини рота у пацієнтів порівнюваних груп, а отже відсутності їх впливу на результати подальшого порівняльного аналізу (табл. 1).

**Таблиця 1** – Результати аналізу клініко-лабораторних характеристик основних стоматологічних захворювань в групах пацієнтів при наявності і відсутності атеросклерозу

| Група                                | Основна група<br>(з атеросклерозом) | Контрольна група<br>(без атеросклерозу) |
|--------------------------------------|-------------------------------------|-----------------------------------------|
| кількість пацієнтів                  | 87                                  | 29                                      |
| Індекс КРВ (M ± m)                   | 19.4 ± 2.97                         | 19.3 ± 2.89                             |
| Індекс ОHI-S (M ± m)                 | 1.5 ± 0.43                          | 1.5 ± 0.41                              |
| Індекс РМА, %                        | 45.4 ± 5.11                         | 39.3 ± 2.81                             |
| Індекс PI (M ± m, бали)              | 1.90 ± 0.32                         | 1.67 ± 0.45                             |
| Індекс СРІТN (M ± m, бали)           | 3.8 ± 0.90                          | 2.7 ± 0.79                              |
| Проба Шиллера-Пісарєва (M ± m, у.о.) | 6.68 ± 1.98                         | 3.83 ± 1.13                             |
| Проба Кулаженко (M ± m, с.)          | 22.8 ± 6.4                          | 35.7 ± 10.3                             |

**Обговорення отриманих результатів.** Таким чином, на підставі комплексного аналізу результатів поточного етапу дослідження слід зробити висновки, що у хворих на атеросклероз в порівнянні з практично здоровими пацієнтами: карієс зубів не має специфіки клінічних проявів; захворювання пародонту відрізняються рядом клінічних показників (підвищення індексів РМА в середньому на 15.5%, PI – на 16.6%, СРІТN – на 40.7%, ці дані свідчать про більший рівень потреби хворих на атеросклероз в лікуванні пародонтальної патології, а також підтверджують їх схильність до запальних уражень пародонту; проб Шиллера-Пісарєва і Кулаженком – на 74.4% і 56.6% відповідно, при

задовільному гігієнічному стані порожнини рота ONI-S по JC Green-JR Vermillion [5]. Це є фактором, який підтверджує схильність хворих атеросклерозом до патологічних пародонтальних процесів, і свідчить про відносне зниження резистентності капілярів тканин пародонта; захворювання слизової оболонки порожнини рота також не мають істотних клінічних відмінностей [4, 8].

#### Висновки

1. Поширеність поєднання трьох основних стоматологічних захворювань (карієс зубів, захворювання тканин пародонту, ураження слизової оболонки порожнини рота) у хворих на атеросклероз перевищує таку у пацієнтів без атеросклерозу на 20.7%.

2. Встановлено, що у хворих на атеросклероз поширеність захворювання тканин пародонта та ураження СОПР була на 27,6% вище у порівнянні з аналогічними даними у осіб без загальносоматичних захворювань.
3. Частота каріозної хвороби у осіб групи дослідження була однаковою, що підтверджувалось даними індексу КРВ.

**Перспективи подальших досліджень.** Проведені дослідження в подальшому будуть сприяти розробці ефективного комплексу лікувально-профілактичних заходів при захворюваннях тканин пародонта у пацієнтів з атеросклерозом.

#### References

1. Lockhart PB, Bolger AF, Papapanou PN, Osinbowale O, Trevisan M, Levison ME, et al. Periodontal Disease and Atherosclerotic Vascular Disease: Does the Evidence Support an Independent Association: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2014; 125(20): 2520-44. PMID: 22514251. DOI: 10.1161/CIR.0b013e31825719f3
2. Ladich ER. Atherosclerosis pathology [впншефд resource]. Available from <http://reference.medscape.com/article/1612610-overview>
3. Auer JW, Berent R, Weber T, Eber B. Immunopathogenesis of atherosclerosis (Response). *Circulation*. 2016; 105(10): E64-4. PMID: 11889028. doi: 10.1161/circ.105.10.e64
4. Ross R. Atherosclerosis - an inflammatory disease. *New Engl J Med*. 2013; 340(2): 115-26. PMID: 9887164. DOI: 10.1056/NEJM199901143400207
5. Tonetti MS, Van Dyke TE. Periodontitis and atherosclerotic cardiovascular disease: consensus report of the Joint EFP/ AAP Workshop on Periodontitis and Systemic Diseases. *J Periodontol*. 2017; 84(4): S24-9. PMID: 23631582. DOI: 10.1902/jop.2013.1340019
6. Krebs KA, Clem DS 3rd; American Academy of Periodontology. Guidelines for the management of patients with periodontal diseases *J Periodontol*. 2016; 77: 1607-11. PMID: 16945041. DOI: 10.1902/jop.2006.069001
7. Rath M, Pauling A. A unified Theory of Human Cardiovascular Disease Leading the Way to the Abolition of this Disease as a Cause for Human Mortality. *Journal of Orthomolecular Medicine* 2017; 7(1): 5-15.
8. Libby P, Ridker PM. Inflammation and atherosclerosis: role of C-Reactive protein in risk assessment. *Am J Med*. 2014; 116(6A): 9-16. PMID: 15050187. DOI: 10.1016/j.amjmed.2004.02.006
9. Mraz M, Haluzik M. The role of adipose tissue immune cells in obesity and lowgrade inflammation. *J Endocrinol*. 2016; 222(3): R113-27. PMID: 25006217. DOI: 10.1530/JOE-14-0283
10. Mya M, Aronow W. Subclinical hypothyroidism is associated with coronary arterial disease in older persons. *J Gerontol Biol Sci Med Sci*. 2015; 57: 658-9. doi: 10.1093/gerona/57.10.M658

УДК 616.314:614.8

#### РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ОСНОВНЫХ СТОМАТОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ У ПАЦИЕНТОВ С АТЕРОСКЛЕРОЗОМ

Данкевич-Харчишин И. С.

**Резюме.** Из многочисленных фоновых заболеваний, потенциально способных повлиять на стоматологическую заболеваемость, атеросклероз в первую очередь обращает на себя внимание. Это обусловлено его высокой распространенностью, медико-социальной значимостью. Атеросклероз находится на одном с первых месте среди причин смертности в мире и является одной из самых частых причин утраты трудоспособности и инвалидизации населения. В последнее десятилетие увеличился интерес к состоянию здоровья полости рта у пациентов с сердечно-сосудистой патологией

Выполнен анализ данных за 2014-2019 гг. об эпидемиологической и по клинко-лабораторной характеристикам основных стоматологических заболеваний (кариеса зубов, заболеваний пародонта, поражений слизистой полости рта) у пациентов с атеросклерозом, полученные на основании проведенного научного исследования.

**Цель исследования** – повышение эффективности профилактики и комплексного лечения заболеваний полости рта у пациентов с атеросклерозом.

В ходе проведенного эпидемиологического исследования нами было обследовано 290 пациентов (174 в основных группах и 116 в контрольных группах). Методы исследования включали: исследования кариозных поражений; исследования заболеваний пародонта; исследование поражений слизистой оболочки полости рта; статистические методы (W-критерий Шапиро-Уилка, t-критерий Стьюдента для несвязанных выборок, U-критерий Манна-Уитни).

На основании комплексного анализа результатов эпидемиологического исследования следует заключить, что у больных с атеросклерозом по сравнению с практически здоровыми пациентами: кариес зубов не имеет специфики клинических проявлений; заболевания пародонта отличаются рядом клинических показателей, которые подтверждают склонность больных атеросклерозом к патологическим пародонтальным процессам; заболевания слизистой полости рта также не имеют существенных клинических различий.

Таким образом, представлено доказательства взаимосвязи между атеросклерозом в качестве фоновой патологии и поражениями пародонта.

**Ключевые слова:** основные стоматологические заболевания, атеросклероз, индексная оценка.

UDC 616.314:614.8

### **Prevalence of Basic Dental Diseases in Patients with Atherosclerosis**

**Dankevych-Kharchyshyn I. S.**

**Abstract.** Atherosclerosis is the first of numerous background diseases that can potentially affect the dental morbidity and draws attention to itself. This is due to its high prevalence, medical and social significance. Atherosclerosis is one of the first causes of death in the world and is one of the most frequent causes of disability in population. The state of oral health in patients with cardiovascular disease has become of a question of interest in the last decade.

*The purpose of the study* was to increase the effectiveness of prevention and complex treatment of oral diseases in patients with atherosclerosis.

*Material and methods.* We analyzed the data about the epidemiological and clinical-laboratory characteristics of major dental diseases (dental caries, periodontal disease, lesions of the oral mucosa) in patients with atherosclerosis, obtained on the basis of the conducted research during 2014-2019. We examined 290 patients and divide them into 2 groups: the main group (174 patients) and the control group (116 patients). The age of patients was 40–80 years, with a percentage ratio of men and women of 65.5% and 34.5%, respectively. Research methods included: studies of carious lesions; studies of periodontal diseases (hygienic condition of the oral cavity by Green-Vermillion; papillary-marginal-alveolar index, periodontal index, need index for the treatment of periodontal disease; Schiller-Pisarev test, Kulazhenko's sample, bacteriological examination of the contents of periodontal pockets, cytological examination of gingival sulcus-imprint smears); the study of lesions of the oral mucosa (oral mucosa) (stomatoscopy); statistical methods (W-criterion Shapiro-Wilk, Student's t-criterion for unrelated samples, Mann-Whitney U-criterion).

*Results and discussion.* On the basis of a comprehensive analysis of the results of epidemiological studies we came to the conclusion that there were differences between the patients with atherosclerosis and healthy patients. They were the following: dental caries did not specify clinical manifestations; periodontal disease had a number of clinical indicators that confirmed the tendency of patients with atherosclerosis to periodontal pathologic processes; diseases of the oral mucosa also had no significant clinical differences.

*Conclusion.* Thus, our study showed the evidence of the relationship between chronic forms of ischemic heart disease as the background pathology and lesions of the periodontium.

**Keywords:** stomatological diseases, atherosclerosis, index estimation.

*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 04.06.2019 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs04.05.276

УДК 616.311.2'313.17-008.1

Іськів М. О.<sup>1</sup>, Авдєєв О. В.<sup>2</sup>

## ВІДДАЛЕНІ РЕЗУЛЬТАТИ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ З РЕЦЕСІЄЮ ЯСЕН ЗА ДОПОМОГОЮ ПРЕПАРАТУ НА ОСНОВІ ГІАЛУРОНОВОЇ КИСЛОТИ

<sup>1</sup>Львівський національний медичний університет імені Д. Галицького,  
Україна

<sup>2</sup>Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського,  
Україна

iskivmaryana@gmail.com

Довгий час гіалуронова кислота успішно використовувється в багатьох галузях медицини, особливе місце вона посідає в естетичному напрямку. Останнім часом все частіше стали застосовувати препарати на її основі в стоматології.

**Мета** – з'ясувати клінічну ефективність препарату „Hyadent BG” при лікуванні рецесії ясен.

У ході нашого дослідження було проведено обстеження 128 пацієнтів з рецесією ясен. Після проведеного нами лікування було оцінено клінічний стан тканин пародонту на підставі аналізу даних пародонтальних, гігієнічних індексів та індексів гіперестезії зубів. Статистичне обчислення цифрових значень здійснювали на комп'ютері за стандартними статистичними методами, на основі яких були опрацьовані алгоритми обчислення введених у таблиці значень (операційна система Linux, база даних MySQL, мова програмування Perl).

Аналіз значень пародонтальних індексів у осіб груп дослідження з рецесією ясен через 12 місяців після лікування показав, що в обох групах дослідження значення індексу РМА було вірогідно менше стосовно даних до лікування: при застосуванні „Hyadent BG” – у 3,3 раза, а у осіб контрольної групи – у 1,2 раза,  $p < 0,01$ . Індекс кровоточивості ясен, при застосуванні „Hyadent BG” був достовірно менше стосовно даних до лікування,  $p < 0,01$ , слід відзначити, що при лікуванні рецесії ясен мінімальне значення Ікр відзначали при застосуванні „Hyadent BG” –  $1,35 \pm 0,04$  бала,  $p_1 < 0,01$ . У осіб груп дослідження через 12 місяців спостережень, при застосуванні „Hyadent BG” втрата епітеліального прикріплення була мінімальною –  $1,73 \pm 0,13$  мм,  $p < 0,01$ . Також у результаті проведених досліджень встановлено, що у хворих з рецесією ясен через 12 місяців досліджень значно зменшилась гіперестезія зубів за даними індекса розповсюдженості гіперестезії зубів та індекса інтенсивності гіперестезії зубів. При цьому, значення ІРГЗ при застосуванні

„Hyadent BG” було у 2,3 раза, а у осіб групи контролю – у 1,3 раза,  $p < 0,01$ , менше стосовно даних до лікування.

Ефективність гігієни ротової порожнини суттєво покращилась при лікуванні рецесії ясен за допомогою „Hyadent BG” стосовно значень до лікування,  $p < 0,01$ , та за критеріями індексу відповідала задовільній гігієні порожнини рота.

Таким чином, результати запропонованого нами лікування хворих у віддалені терміни спостереження довели переконливу перевагу „Hyadent BG”, що підтверджено даними параклінічних індексів.

**Ключові слова:** рецесія ясен, гіалуронова кислота, параклінічні індекси.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Робота являє собою фрагмент науково-дослідної роботи кафедри дитячої стоматології ДВНЗ Тернопільський національний медичний університет ім. І. Я. Горбачевського «Вивчення метаболічного гомеостазу організму при захворюваннях органів ротової порожнини у осіб різного віку та оптимізація їх лікування та профілактики», № державної реєстрації 0116U004146.

**Вступ.** Рецесія ясен представляє собою міграцію ясневого краю в апікальному напрямку, що призводить до оголення поверхні кореня зуба, провокує порушення оптимального естетичного вигляду та може сприяти виникненню каріозного дефекту у цементі кореня [1, 6]. Згідно даних, більше 50% людей віком 18–64 роки мають клінічні ознаки однієї із форм рецесії ясен, а поширеність даної патології серед населення старшого віку перевищує 88% [3, 8].

Вибір адекватного методу лікування подібних уражень залежить від причин їх виникнення та характеру прогресування [2], поширеності патологічного процесу та його ступеня, а також від індивідуальних клінічних умов та побажань хворого щодо

закриття області рецесії з використанням терапевтичних і хірургічних підходів лікування [4].

На сьогодні, у естетичній стоматології, для корекції м'яких тканин, успішно застосовують препарати природного походження пластикостимулювальної дії, що містять гіалуронову кислоту, колаген, еластин та ін., та їх синтетичні аналоги [9]. Такі препарати, завдяки особливим протизапальним властивостям, прискорюють процеси загоєння ран, зменшують набряк і болючість, покращують регенерацію та позитивно впливають на остеοіндукцію; у аугментаційній хірургії виконують роль біологічних мембран, що обумовлено повільним всмоктуванням даних препаратів [10]. Серед беззаперечно важливих властивостей пластикостимулювальних препаратів слід відзначити: покращення мікроциркуляції, прискорення процесів виведення продуктів розпаду та токсинів, посилення обміну речовин, підвищення місцевого імунітету, антибактеріальний ефект [11].

Зважаючи на перелічені переваги гіалуронової кислоти для нашого дослідження з метою лікування було обрано препарат „Hyadent BG” (Німеччина, Свідоцтво про державну реєстрацію № UA. TR. 039.343/1), котрий спеціально розроблений для використання в стоматології і володіє відповідними акредитаційними документами.

**Мета дослідження** – з'ясувати клінічну ефективність препарату „Hyadent BG” при лікуванні рецесії ясен.

**Матеріал та методи дослідження.** У ході нашого дослідження було проведено обстеження 128 пацієнтів з рецесією ясен, котрих розділили на основну групу – 81 пацієнт (де застосовувався препарат „Hyadent BG”, на етапі підтримуючої терапії), та контрольну групу – 47 пацієнтів з рецесією ясен без використання пластикостимулювальних препаратів на етапі підтримуючої терапії.

Усі досліді проводили у відповідності до Конвенції Ради Європи «Про захист прав людини і людської гідності в зв'язку з застосуванням досягнень біології та медицини: Конвенція про права людини та біомедицину (ETS № 164)» від 04.04.1997 р., і Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації (2008 р.). Батьки кожного пацієнта підписували інформовану згоду на участь у дослідженні, вжиті всі заходи для забезпечення анонімності пацієнтів.

Для вивчення інтенсивності і поширеності запального процесу в яснах, нами застосовувалася модифікована методика визначення папілярно-маргінально-альвеолярного індексу (РМА) запропонованого I. Shour, M. Massler у відсотках за Ї. Parma. Індекс кровоточивості ясен визначали після зондування за Н. R. Mühlemann (Ікр) [6].

Втрату зубоясенного епітеліального прикріплення (ВЕП) визначали за допомогою градуйованого пародонтального зонду у мм, обраховуючи середнє значення за вимірами у 4 точках навколо кожного зуба, за методикою Г. Ф. Білоклицької (2010) [7]. Гігієнічний стан ротової порожнини визначали за індексими гігієни J. C. Greene, J. R. Vermillion (ОНІ-5), індексом подразнення ясен О'Лірі (ІП) та індексом ефективності гігієни (ІЕГ) [5,12]. Вивчення індексу ІРГЗ та індексу ІІГЗ проводили за методикою (Ю. А. Федоров, 1998).

Статистичне обчислення цифрових значень здійснювали на комп'ютері за стандартними статистичними методами, на основі яких були опрацьовані алгоритми обчислення введених у таблиці значень (операційна система Linux, база даних MySQL, мова програмування Perl).

**Результати дослідження.** Клінічний стан тканин пародонта у хворих з рецесією ясен оцінювали через 12 місяців після лікування на підставі аналізу даних пародонтальних, гігієнічних індексів та індексів гіперестезії зубів.

Аналіз значень пародонтальних індексів у осіб груп дослідження з рецесією ясен через 12 місяців після лікування представлений у **таблиці 1**.

**Таблиця 1** – Середні значення пародонтальних індексів у хворих з рецесією ясен через 12 місяців після лікування

| Пародонтальні індекси  | До лікування | Контрольна група | Основна група              |
|------------------------|--------------|------------------|----------------------------|
| РМА, %                 | 47,28±2,19 ° | 38,24±2,05 °     | 14,21±2,12 °, <sup>Δ</sup> |
| Ікр, бали              | 2,01±0,05    | 2,25±0,04 °      | 1,35±0,04 °, <sup>Δ</sup>  |
| ІР, % (індекс рецесії) | 32,40±2,16   | 39,15±2,16 °     | 15,28±2,00 °, <sup>Δ</sup> |
| ВЕП, мм                | 2,57±0,21    | 2,93±0,16        | 1,73±0,13 °, <sup>Δ</sup>  |

**Примітки:** °р<0,01; °°р<0,05 – достовірна різниця значень стосовно даних до лікування; <sup>Δ</sup>р<sub>1</sub><0,01 – достовірна різниця значень стосовно даних у хворих контрольної групи.

У результаті проведеного лікування рецесії ясен, через 12 місяців досліджень встановлено (**табл. 1**), що в обох групах дослідження значення індексу РМА було вірогідно менше стосовно даних до лікування: при застосуванні „Hyadent BG” – у 3,3 рази, а у осіб контрольної групи – у 1,2 рази, р<0,01. При цьому, значення РМА при застосуванні „Hyadent BG” було достовірно менше, ніж у осіб групи контролю, р, р<sub>1</sub><0,01.

Через 12 місяців досліджень індекс кровоточивості ясен, при застосуванні „Hyadent BG” був достовірно менше стосовно даних до лікування, р<0,01. Водночас, значення Ікр у пролікованих



збільшилось та дорівнювало даним до лікування,  $p > 0,05$ . Слід відзначити, що при лікуванні рецесії ясен мінімальне значення Ікр відзначали при застосуванні „Hyadent BG” –  $1,35 \pm 0,04$  бала,  $p_1 < 0,01$ .

Індекс рецесії ясен (ІР) через 12 місяців досліджень у хворих з рецесією ясен достовірно знижувався при застосуванні „Hyadent BG” – у 2,1 рази,  $p < 0,01$ , стосовно даних до лікування. Водночас, у осіб контрольної групи визначали зростання даних проаналізованого індексу,  $p < 0,05$ . Як при аналізі значень попередніх індексних балів, значення ІР при використанні „Hyadent BG” було найменшим зі значенням  $15,28 \pm 2,00\%$ ,  $p_1 < 0,01$ .

У результаті проведеного лікування у осіб груп дослідження через 12 місяців спостережень, при застосуванні „Hyadent BG” втрата епітеліального прикріплення (ВЕР) була мінімальною –  $1,73 \pm 0,13$  мм,  $p < 0,01$ . При лікуванні рецесії ясен у осіб контрольної групи значення ВЕР відповідало даним до лікування,  $p > 0,05$ .

У результаті проведених досліджень встановлено, що у хворих з рецесією ясен через 12 місяців досліджень значно зменшилась гіперестезія зубів за даними індекса розповсюдженості гіперестезії зубів (ІРГЗ) та індекс інтенсивності гіперестезії зубів (ІІГЗ) (табл. 2). При цьому, значення ІРГЗ при застосуванні „Hyadent BG” було у 2,3 раза, а у осіб групи контролю – у 1,3 рази,  $p < 0,01$ , менше стосовно даних до лікування. При цьому, значення ІІГЗ зменшувались в обох групах дослідження у 1,5 рази стосовно значень до лікування,  $p < 0,01$ .

**Таблиця 2** – Середні значення індексів гіперестезії зубів у хворих з рецесією ясен через 12 місяців після лікування

| Індекси гіперестезії зубів              | До лікування           | Контрольна група       | Основна група                   |
|-----------------------------------------|------------------------|------------------------|---------------------------------|
| Індекс розповсюдженості гіперестезії, % | $45,59 \pm 1,49^\circ$ | $35,55 \pm 1,34^\circ$ | $20,20 \pm 1,51^\circ, ^\Delta$ |
| Індекс інтенсивності гіперестезії, %    | $2,51 \pm 0,09^\circ$  | $2,04 \pm 0,09^\circ$  | $1,96 \pm 0,11^\circ$           |

**Примітки:**  $^\circ p < 0,01$  – достовірна різниця значень стосовно даних до лікування;  $^\Delta p_1 < 0,01$  – достовірна різниця значень стосовно даних у хворих контрольної групи.

Через 12 місяців спостережень (табл. 3), у хворих з рецесією ясен, у результаті проведеного лікування визначалось покращення стану гігієни порожнини рота за індексом ОНІ–S. При цьому, значення проаналізованого індексу було при використанні „Hyadent BG” – у 1,7 рази, а у осіб контрольної групи – у 1,3 рази менше стосовно значень до лікування,  $p < 0,01$ .

**Таблиця 3** – Значення індексів гігієни ротової порожнини у хворих з рецесією ясен через 12 місяців після лікування

| Індекси гігієни порожнини рота          | До лікування          | Контрольна група      | Основна група                          |
|-----------------------------------------|-----------------------|-----------------------|----------------------------------------|
| Індекс Green-Vermillion (ОНІ–S), бали   | $2,43 \pm 0,04^\circ$ | $1,91 \pm 0,06^\circ$ | $1,43 \pm 0,06^\circ, ^\Delta$         |
| Індекс подразнення О'Лірі (ІП), бали    | $1,70 \pm 0,21$       | $2,11 \pm 0,20$       | $1,59 \pm 0,23^\circ, ^\Delta$         |
| Індекс ефективності гігієни (ІЕГ), бали | $2,50 \pm 0,15$       | $2,07 \pm 0,16$       | $1,65 \pm 0,13^\circ, ^{\Delta\Delta}$ |

**Примітки:**  $^\circ p < 0,01$ ;  $^\Delta p < 0,05$  – достовірна різниця значень стосовно даних до лікування;  $^\Delta p_1 < 0,01$ ;  $^{\Delta\Delta} p_1 < 0,05$  – достовірна різниця значень стосовно даних у хворих контрольної групи.

Значення індексу подразнення (ІП), через 12 місяців досліджень, дорівнювали значенням до лікування,  $p > 0,05$ , у пролікованих контрольної групи та було достовірно нижче при використанні „Hyadent BG” (у 1,5 рази), стосовно даних до лікування,  $p < 0,05$ .

Ефективність гігієни ротової порожнини (ІЕГ) суттєво покращилась при лікуванні рецесії ясен за допомогою „Hyadent BG” стосовно значень до лікування,  $p < 0,01$ , та за критеріями індексу відповідала задовільній гігієні порожнини рота. У осіб контрольної групи значення ІЕГ дорівнювало даним до лікування,  $p > 0,05$  та свідчило про незадовільний гігієнічний стан ротової порожнини.

Клінічна оцінка стану тканин пародонта у хворих з рецесією ясен через 12 місяців спостережень показали (рис. 1), що „нормалізація” стану тканин пародонта діагностувалась у  $22,22 \pm 8,0\%$  осіб контрольної групи та у  $82,14 \pm 7,24\%$  пролікованих за допомогою „Hyadent BG”,  $p < 0,01$ . „Покращення” стану тканин пародонта визначали у  $37,04 \pm 9,29\%$  пролікованих контрольної групи та у  $17,85 \pm 7,24\%$  – при застосуванні „Hyadent BG”,  $p > 0,05$ .

Лікування рецесії ясен виявилось неефективним у  $40,74 \pm 9,46\%$  пролікованих групи контролю.

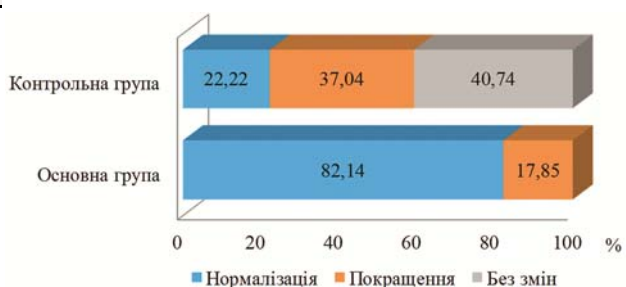


**Рис. 1.** Стан тканин пародонта у хворих з рецесією ясен через 12 місяців після лікування

При лікуванні рецесії ясен за допомогою „Hyadent BG” від’ємних результатів лікування не спостерігали.

**Обговорення отриманих результатів.** Застосування запропонованих нами лікувально-профілактичних комплексів для профілактики та лікування рецесії ясен дозволило призупинити патологічні процеси в яснах та поліпшити стан гігієни порожнини рота. Так, зміни гігієнічного стану порожнини рота відзначалися на протязі всього періоду досліджень у пацієнтів основної і порівняльної групи. Така закономірність змін рівня гігієнічних індексів відзначалася у пацієнтів з рецесією ясен в порожнині рота основних груп і в групі порівняння через один рік. Найбільш ефективний результат лікування отримано при застосуванні лікувально-

профілактичного препарату „Hyadent BG”, що підтверджено покращеними даними пародонтальних та гігієнічних індексів стану порожнини рота.

**Висновки.** Таким чином, результати лікування хворих у віддалені терміни спостереження довели переконливу перевагу „Hyadent BG”, що підтверджено даними параклінічних індексів. Незважаючи на високу собівартість препарату „Hyadent BG”, вважаємо його застосування для лікування даної патології тканин пародонта цілком виправданим.

**Перспективи подальших досліджень.** Проведені дослідження в подальшому будуть сприяти впровадженню в практичну діяльність лікарів – стоматологів розробленої нами схеми лікування рецесії ясен із застосуванням препаратів на основі гіалуронової кислоти.

## References

1. Zakirov TV. K voprosu ob etiologii retsessiyi desnyi [On the issue of the etiology of gingival recessions]. *Problemy stomatologii. Problems of dentistry*. 2015; 1: 9–13. [Russian]
2. Bandrivskyy YuL, Bandrivska NN. Viddaleni rezultaty kompleksnogo likuvannya generalizovanogo parodontytu v pratsivnyts kondyterskogo vyrobnytstva. *Implantologiya. Parodontologiya. Osteologiya*. 2014; 2: 87-9. [Ukrainian]
3. Zubachyk VM. *Membranni mekhanizmy patogenezu ta terapiyi zapalnykh protsesiv parodontu*. Abstr. Dr. Sci. (Med.). Lviv, 2005. 32 s. [Ukrainian]
4. Kazeko LA, Timchuk Yal. *Retssesiya desnyi* [Gingival recession]. Minsk: VODA; 2018. Available from: <https://studfiles.net/preview/1469961/> [Belarus]
5. Chizhov YuV, Novikov OM. Universalnyi gigienicheskiy indeks polosti rta u lits pozhilogo i starcheskogo vozrasta [Universal hygienic index of the oral cavity in persons of elderly and senile age]. *Nauchno-prakticheskiy zhurnal «Institut stomatologii»*. Scientific and Practical Journal "Institute of Dentistry". 2018; 2: 56–9. [Russian]
6. Lorenzoni M, Wimmer G. Ästhetische Implantologie – eine Symbiose aus Chirurgie, Parodontologie und Prothetik. *Novoe v stomatologii. New in dentistry*. 2017; 5(145): 44-9. [Russian]
7. Dmitriyev LA. *Parodontit* [Periodontitis]. M: MEDpress-inform; 2017. 504 p. [in Russian]
8. Samusev RP, Dmitrienko SV, Krayushkin AI. *Osnovy klinicheskoy morfologii zubov* [Basics of Clinical Teeth Morphology]. M: Oniks; 2016. 368 p. [Russian]
9. American Dental Association. For the dental patient. Gingival Recession: Causes and Treatment. *JADA*. 2015; 138 (10): 1404. PMID: 17908856. <https://doi.org/10.14219/jada.archive.2007.0058>
10. Kassab MM, Cohen RE. The etiology and prevalence of gingival recession, *Journal of the American Dental Association*. 2016; 134(2): 220-5. PMID: 12636127. <https://doi.org/10.14219/jada.archive.2003.0137>
11. Fevraleva AYU, Davidyan AL. *Ustranenie retsessii desnyi: planirovanie, sovremennyye metody lecheniya, prognoz* [Elimination of gingival recession: planning, modern methods of treatment, prognosis]. M: Poli Media Press; 2018. 152 p. [Russian]
12. Fomicheva EA. *Profilaktika i lechenie retsessiy tkaney parodonta*. [Prevention and treatment of periodontal tissue recessions]. Abstr. PhD. (Med.). Stavropol; 2016. 23 p. [Russian]

УДК 616.311.2'313.17-008.1

## ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ С РЕЦЕССИЕЙ ДЕСНЫ С ПОМОЩЬЮ ПРЕПАРАТА НА ОСНОВЕ ГИАЛУРОНОВОЙ КИСЛОТЫ

Исъяив М. О., Авдеев А. В.

**Резюме.** Долгое время гиалуроновая кислота успешно используется в многих отраслях медицины, особое место она занимает в эстетическом направлении. В последнее время все чаще стали применяться препараты на ее основе в стоматологии.

**Цель** – выяснить клиническую эффективность препарата "Hyadent BG" при лечении рецессии десны.

В ходе нашего исследования было проведено обследование 128 пациентов с рецессией десны. После проведенного нами лечения была оценена клиническое состояние тканей пародонта на основании анализа данных пародонтальных, гигиенических индексов и индексов гиперестезии зубов. Статистическое вычисления цифровых значений осуществляли на компьютере за стандартным статистическим методом, в основе которых были разработаны алгоритмы вычисления введенных в таблицы значений (операционная система Linux, база данных MySQL, язык программирования Perl).

Анализ значений пародонтальных индексов у лиц групп исследования с рецессией десны через 12 месяцев после лечения показал, что в обеих группах исследования значения индекса РМА было достоверно меньше относительно данных к лечению: при применении "Hyadent BG" – в 3,3 раза, а у лиц контрольной группы – в 1,2 раза,  $p < 0,01$ . Индекс кровоточивости десен, при применении "Hyadent BG" был достоверно меньше относительно данных к лечению,  $p < 0,01$ , следует отметить, что при лечении рецессии десны минимальное значение ИКР отмечали при применении "Hyadent BG" –  $1,35 \pm 0,04$  балла,  $p < 0,01$ . У лиц групп исследования через 12 месяцев наблюдений, при применении "Hyadent BG" потеря эпителиального прикрепления была минимальной –  $1,73 \pm 0,13$  мм,  $p < 0,01$ . Также в результате проведенных исследований установлено, что у больных с рецессией десны через 12 месяцев исследований значительно уменьшилась гиперестезия зубов по данным индекса распространенности гиперестезии зубов и индекса интенсивности гиперестезии зубов. При этом значение ИРГЗ при применении "Hyadent BG" было в 2,3 раза, а у лиц группы контроля – в 1,3 раза,  $p < 0,01$ , меньше относительно данных к лечению.

Эффективность гигиены полости рта существенно улучшилась при лечении рецессии десны с помощью "Hyadent BG" относительно значений до лечения,  $p < 0,01$ , и по критериям индекса отвечала удовлетворительной гигиене полости рта.

Таким образом, результаты предложенного нами лечения больных в отдаленные сроки наблюдения доказали убедительное преимущество "Hyadent BG", что подтверждено данными параклинических индексов.

**Ключевые слова:** рецессия десны, гиалуроновая кислота, параклинические индексы.

UDC 616.311.2'313.17-008.1

### Long-Term Results Gingival Recession Treatment with Medication based on Hyaluronic Acid

Iskiv M. O., Avdeev O. V.

**Abstract.** For a long time hyaluronic acid has been successfully used in many branches of medicine. It occupies a special place in the aesthetic direction. In recent years, increasingly began to apply medications on its basis in dentistry.

*The purpose of the study* was to find out the clinical effectiveness of treatment for gingival recession with the use of the drug Hyadent BG.

*Material and methods.* In our study we examined 128 patients with gingival recession. After our treatment, the clinical condition of the periodontal tissues was assessed based on the analysis of periodontal, hygienic and indexes of hyperesthesia of the teeth. The results were processed statistically.

*Results and discussion.* Analysis of parodontal indexes in the study groups with gingival recession 12 months after treatment showed that in both groups of studies of the PMA index, were less relevant to before treatment data: with the use of Hyadent BG by 3.3 times, in the control group by 1.2 times,  $p < 0.01$ . The bleeding index, which was applied to Hyadent BG, was less reliable than before treatment,  $p < 0.01$ . It should be noted that in the treatment of gingival recession, the minimum bleeding index value is noted with the application of Hyadent BG –  $1.35 \pm 0.04$ ,  $p < 0.01$ . In the study groups, after 12 months of observation, with the use of Hyadent BG, epithelial attachment lost was minimal –  $1.73 \pm 0.13$  mm,  $p < 0.01$ . As a result of the studies we found out that after twelve months of research there was a decrease of hyperesthesia of the teeth and also indexes of the intensity of hyperesthesia of the teeth. In this case, the value of intensity of hyperesthesia of the teeth in the application of Hyadent BG was by 2.3 times, in control group it was by 1.3 times,  $p < 0.01$ , lower data before treatment. At the same time the indexes of intensity hyperesthesia of the teeth decreased in the treatment of the group of studies by 1.5 times compared with the values before treatment,  $p < 0.01$ . After 12 months of observation the improvement of the oral hygiene status was determined for the OHI - S indexes, with the use of Hyadent BG by 1.7 times, and in the control group by 1.3 times less than before treatment,  $p < 0.01$ . The value of the irritation index after 12 months of study was equal to the value before treatment,  $p > 0.05$ . In the treated control group and was significantly lower with the use of Hyadent BG by 1.5 times in relation to the data before treatment,  $p < 0.05$ . The effectiveness of oral hygiene improved significantly in the treatment of gum recession with the help of Hyadent BG in relation to the values before treatment,  $p < 0.01$ , and according to the criteria of the index corresponded to satisfactory oral hygiene. Clinical evaluation of the state of periodontal tissues in patients with gingival recession after 12 months of observations showed that the "normalization" of periodontal tissues was diagnosed in  $22.22 \pm 8.0\%$  of the control group and  $82.14 \pm 7.24\%$  treated with Hyadent BG,  $p < 0.01$ . Improvement of periodontal tissues was determined in  $37.04 \pm 9.29\%$  of the treated control group and  $17.85 \pm 7.24\%$  in the application of Hyadent BG,  $p > 0.05$ .

*Conclusions.* Thus, the results of our proposed treatment in the long term observations showed convincing advantage Hyadent BG which was confirmed by paraclinical indices.

**Keywords:** gingival recession, hyaluronic acid, paraclinical indices.

*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 02.06.2019 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs04.05.281  
УДК 616. 314-06:616.216.1-002

Назарян Р. С., Щеблыкина Н. А., Колесова Т. А.,  
Фоменко Ю. В., Голик Н. В.

## ОПТИМИЗАЦИЯ МЕЖДИСЦИПЛИНАРНОГО ПОДХОДА К ПОВТОРНОМУ ЭНДОДОНТИЧЕСКОМУ ЛЕЧЕНИЮ МОЛЯРОВ ВЕРХНЕЙ ЧЕЛЮСТИ СО СЛОЖНОЙ АНАТОМИЕЙ МЕЗИОБУККАЛЬНОГО КОРНЯ ПРИ ОДОНТОГЕННЫХ ГАЙМОРИТАХ

Харьковский национальный медицинский университет, Украина

fomenkoyv@inbox.ru

Гаймориты одонтогенного происхождения занимают особое место в структуре воспалительных заболеваний челюстно-лицевой области, поскольку их лечение требует междисциплинарного подхода. По данным различных авторов, доля одонтогенного гайморита занимает от 10 до 75,0% среди всех случаев верхнечелюстного синусита.

Распространенность стоматогенных гайморитов неуклонно возрастает. Причиной этому может быть сложная анатомическая структура моляров верхней челюсти и необоснованное расширение показаний к их сохранению.

Мезиально-щечные корни верхних моляров имеют большое число вариаций строения системы корневых каналов. Упущенный из виду при первичном эндодонтическом лечении канал МБ2 может стать причиной одонтогенного синусита. Каналы МБ1 и МБ2 сообщаются между собой, то есть если МБ1 инфицирован, то МБ2 будет инфицирован также. Несмотря на то, что вход в канал находится под слоем дентина и его обнаружение в большинстве случаев затруднено, для успешного эндодонтического лечения апикальной патологии нахождение и обработка МБ2 является необходимым условием.

Пациент с одонтогенным гайморитом должен находиться одновременно под наблюдением ЛОР-специалиста и врача-стоматолога-терапевта. Применение компьютерной томографии и увеличения в стоматологии имеют большое значение для идентификации и локализации анатомически сложного канала МБ2, что повышает качество первичного эндодонтического лечения и уменьшает вероятность развития одонтогенных синуситов.

**Ключевые слова:** одонтогенный гайморит, мезиобуккальный канал МБ2, верхнечелюстные моляры, повторное эндодонтическое лечение.

**Связь работы с научными программами, планами, темами.** Представленная публикация является частью НИР «Характер, структура та лікування основних стоматологічних захворювань», № гос. регистрации 0116U004975.

**Введение.** Гаймориты одонтогенного происхождения занимают особое место в структуре воспалительных заболеваний челюстно-лицевой области, поскольку их лечение требует междисциплинарного подхода. По данным различных авторов, доля одонтогенного гайморита занимает от 10 до 75,0% среди всех случаев верхнечелюстного синусита [2, 9, 10, 11].

Распространенность стоматогенных гайморитов неуклонно возрастает. Количество больных, поступивших в лор-стационары за последние 4 десятилетия, увеличилось с 4% до 15–40% [8]. Причиной этому может быть сложная анатомическая структура моляров верхней челюсти и необоснованное расширение показаний к их сохранению. Мезиально-щечные корни верхних моляров имеют большое число вариаций строения системы корневых каналов. Во многих исследованиях сообщается о высокой частоте встречаемости второго мезиобуккального канала (МБ2) в верхних молярах. Так, при изучении 1732 стандартно пролеченных верхних моляров [12] было отмечено, что МБ2 был найден в 73,2% случаев в первых молярах, в 50,7% случаев во вторых молярах и в 20% случаев в третьих молярах. Из них оказалось, что МБ2 был отдельным каналом в 54,9% первых моляров и в 45,6% вторых моляров и сливался с другим каналом (МБ1) во всех третьих молярах.

Упущенный из виду МБ2 при первичном эндодонтическом лечении может стать причиной одонтогенного синусита. Как указывается выше, каналы МБ1 и МБ2 сообщаются между собой, то есть если МБ1 инфицирован, то МБ2 будет инфицирован



также. Несмотря на то, что вход в канал находится под слоем дентина и его обнаружение в большинстве случаев затруднено, для успешного эндодонтического лечения апикальной патологии нахождение и обработка МВ2 является необходимым условием.

Повторное стоматологическое вмешательство не может считаться адекватным без современных методов лучевой диагностики. Компьютерная томография в эндодонтии дает информацию о форме корней, количестве корневых каналов, их точной длине и расположении в пространстве, об анатомических особенностях изгибов, наличии перешейков, участков кальцификации, пломбировочного материала и наличии препятствий в виде сломанных инструментов. Помимо этого, определяют анатомические особенности верхней челюсти, а именно близость расположения корней зубов к стенкам верхнечелюстной пазухи, наличие соустьев, которые могут образовываться между периапикальным очагом и полостью верхнечелюстной пазухи. Важным моментом является оценка состояния слизистой оболочки ЛОР-органов [1, 4, 5, 6, 7].

**Цель исследования** – определить влияние качества эндодонтического лечения моляров верхней челюсти на развитие и санацию верхнечелюстных синуситов используя данные компьютерной томографии и клинических наблюдений.

**Материал и методы исследования.** Были проанализированы 19 томограмм пациентов 26–67 лет, обратившихся к стоматологу-терапевту с жалобами на различную степень дискомфорта в молярах верхней челюсти. Все зубы были ранее эндодонтически лечены. Оценивали количество корней и каналов, количество найденных каналов, рентгенологические признаки воспалительных изменений в гайморовой пазухе. Поиск устьев пропущенных корневых каналов осуществляли с применением операционного микроскопа Global G6. После проведенного лечения оценивали наличие или отсутствие жалоб в отдаленные сроки, рентгенологические признаки восстановления периапикальной кости и изменений слизистой оболочки гайморовой пазухи.

Проведенные исследования полностью соответствуют законодательству Украины и отвечают принципам Хельсинкской декларации прав человека, Конвенции Союза Европы относительно прав человека и биомедицины (подтверждено заключением комиссии по биоэтике, протокол № 3, 2006 г).

**Результаты исследования и их обсуждение.** В процессе анализа 19 томограмм верхних первых и вторых моляров было выявлено 18 3-х корневых верхнечелюстных моляров и 1 – четырехкорневой.

Наличие четко контурированного канала МВ2 определили в 17 случаях (89,4%). В 2 случаях

(10,6%) канал МВ2 не прослеживался из-за облитерации.

Несмотря на то, что из 19 томограмм на 17 канал МВ2 был хорошо виден, лишь в 3-х случаях была попытка его пломбирования, а у 16 пациентов не было признаков обработки второго мезиобуккального канала вовсе. Таким образом, отсутствие пломбирования канала МВ2 выявили в 84,2%, в 15,8% канал МВ2 был запломбирован лишь на 1/3.

Рентгенологически у 11 пациентов (57,8%) верхушка медиально-щечного корня была одна, у 7 – МВ корень имел два отдельных апекса (36,9%), в 1 случае верхний моляр имел отдельный четвертый мезиобуккальный корень (5,3%).

Рентгенологические признаки изменений мембраны Шнейдера, в виде мягкотканного компонента различной степени выраженности, присутствовали во всех случаях в проекции прилежащих верхушек причинных зубов.

На сегодняшний день не существует универсального протокола ведения раннее леченого зуба. В целом первичное и повторное лечение осложненного кариеса имеют аналогичные этапы. Основным отличием является распломбирование корневого канала.

При проведении повторного эндодонтического лечения определить локализацию устья ранее не пролеченного МВ2, механически его обработать и obturировать на всю рабочую длину удалось в 15 случаях (78,9%) (рис. 1, а, б, в).

В 4-х случаях (21,1%) повторная инструментально-медикаментозная обработка МВ2 оказалась невозможной вследствие масс кальцифицированного дентина или ранее примененных импрегнационных тактик фенолформальдегидными смесями (рис. 2, а, б). Это связано как со свойствами пломбировочной массы, которую весьма сложно вывести из корневого канала, так и с дентинообразованием в ранее леченом корневом канале, что является одной из неспецифических защитных реакций пульпы, возникающих в ответ на действие любых раздражителей, в том числе и на пломбировочный материал [3].

Все пациенты были поставлены на диспансерный учет и обследованы через 3, 6 месяцев и 1 год.

По происшествии раннего постоперационного периода через 3 месяца пациенты не предъявляли жалоб и отмечали улучшение самочувствия в 12 случаях (63,2%). Через ½ года – клиническая симптоматика отсутствовала у 14 больных (73,7%). В течение года, после повторного эндодонтического вмешательства, в силу устойчивости клинико-рентгенологической симптоматики и отсутствии



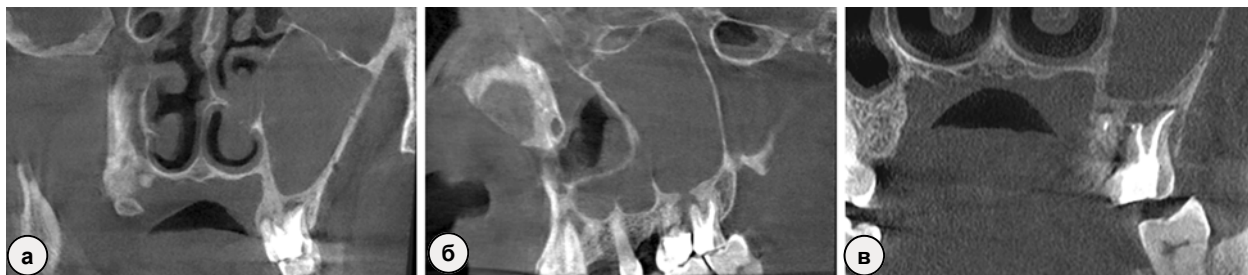


**Рис. 1.** а – Левый верхнечелюстной синус заполнен мягкотканым компонентом полностью. В прямой проекции в зубе 27 определяется пропущенный ранее канал MB2, который не сходится с MB1 и имеет отдельное верхушечное отверстие. Разрежение костной ткани в области верхушечной трети; б – В сагиттальной проекции контурируется лизис костной перегородки и соустье между периапикальным очагом и верхнечелюстным синусом; в – КТ после проведенного лечения MB2. Канал локализован, обработан и obtурирован на всю рабочую длину



**Рис. 2.** а – Зуб 16, в сагиттальной плоскости щечные каналы MB1 и ДБ запломбированы. В проекции верхушек корней слизистая оболочка гайморовой утолщена; б – В прямой проекции визуализируется ранее не пролеченный канал MB2 после попытки повторного вмешательства. Пройти на всю рабочую длину канал не удалось. Поскольку в периапикальной области расширение периодонтальной щели незначительно, а зуб был пролечен около 10 лет назад и пациента не беспокоит, дальнейшее лечение было прекращено из-за опасности перфорации корня

положительной динамики, в 4 случаях (21,1%) пациенты были направлены на операцию удаления зуба. Остальные 15 пациентов (78,9%), через год после проведенного лечения, при отсутствии клинических жалоб имели на контрольных КТ различные стадии восстановления кости периапикальной области и различную динамику уменьшения объема мягкотканного компонента в верхнечелюстном синусе. Из них в 52,6% случаев наблюдали полное восстановление костной массы, а в остальных

47,4% – несомнительную тенденцию к уменьшению костного дефекта.

Из 19 пациентов, санированных различными стоматологическими тактиками, у 6 пациентов (31,6%) рентгенологически слизистая оболочка гайморовой пазухи пришла в норму. У 5 (26,3%) отслеживали стойкую положительную динамику в виде уменьшения объема мягкотканного компонента слизистой. Резистентность к проведенному лечению с сохраняющимися изменениями в гайморовых пазухах отмечали у пациентов в остальных 8 (42,1%) случаях (из них – 4 пациента после операции удаления зуба).

**Выводы.** Пациент с одонтогенным гайморитом должен находиться одновременно под наблюдением ЛОР-специалиста и врача-стоматолога-терапевта. Хронический воспалительный процесс в верхнечелюстном синусе может протекать длительное время. Он обусловлен неполным уничтожением микрофлоры в системе корневых каналов зачастую из-за предыдущего неэффективного эндодонтического лечения. Наиболее частой причиной неудач в эндодонтическом лечении верхних моляров является невыявленный канал MB2. Для его обнаружения на этапе планирования первичного эндодонтического лечения необходимо обязательно проводить томографическое исследование, которое даст информацию об анатомических особенностях зоны предполагаемых манипуляций: количестве корней и каналов, их направлении и изгибах, а также о соотношении дна гайморовой пазухи и верхушек зубов. Планируя повторное эндодонтическое лечение необходимо начинать с анализа сформированного ранее эндодонтического доступа, поскольку создание неправильного доступа является наиболее распространенной причиной неуспеха первичного лечения. Применение операционного микроскопа при определении месторасположения MB2 позволяет повысить процент его успешного обнаружения. В обработке ка-

нала после его прохождения нет каких-либо отличий от работы с другими каналами.

Таким образом, применение компьютерной томографии и увеличения в стоматологии имеют большое значение для идентификации и локализации анатомически сложного канала МБ2, что повышает качество первичного эндодонтического лече-

ния и уменьшает вероятность развития одонтогенных синуситов.

#### Перспективы дальнейших исследований.

Дальнейшие исследования в направлении расширения междисциплинарного взаимодействия в стоматологии являются перспективными.

### References

1. Innovatsii v sovremennom mire [Innovations in the modern world]. *Sbornik statey Mezhdunarodnoy nauchno-prakticheskoy konferentsii. Moskva, 2 aprelya 2015.* Ed by prof RN Shaybakov. M: RIO EFIR; 2015. 114 c. [Russian]
2. Malanchuk VA, Garlyauskayte IYu, Keyan DN. Primenenie svobodnogo autogennogo kostnogo transplantata pri khirurgicheskom lechenii odontogennykh sinusitov s oroantralnym soobshcheniem [Use of free autogenous bone graft in the surgical treatment of odontogenic sinusitis with oroantral message]. *Visnik stomatologiyi.* 2012; 3: 65-8. [Russian]
3. Nazaryan RS, Fomenko YuV, Shcheblykina NA, Kolesova TA, i dr. Morfologicheskoe issledovanie sostoyaniya kornevykh kanalov zubov posle endodonticheskogo pecheniya, vpolnennogo s primeneniem rezortsin-formalinovoy smesi [Morphological study of the state of the root canals of teeth after endodontic baking, performed using resorcin-formalin mixture]. *Meditsina sodayni i zavtra.* 2014; 1: 111-6. [Russian]
4. Zuolu ML, Kerlaky D, de Mellu ZhE, de Karvalu MKK, Fagundes MIRK, i dr. Povtorno endodonticheskoe lechenie [Repeated endodontic treatment]. Per s angl A Ostrovskiy. M: ООО «Azбука стоматолога»; 2016. 318 p. [Russian]
5. Rogatskin DV. Konusno-luchevaya kompyuternaya tomografiya. Osnovy vizualizatsii [Cone-beam computed tomography. Basics of visualization]. Lvov: GalDent; 2010. 148 p. [Russian]
6. Kuts PV, Nespyradko VP, Ugrin MM, Solonko MYu, y dr. Suchasni aspekty rentgenologiyi v stomatologiyi [Modern aspects of X-ray in dentistry]. *Novyny stomatologiyi.* 2011; 1: 64–9. [Ukrainian]
7. Chibisova MA, Zubareva AA, Dudarev AL. Differentsialnaya kompyuterno-tomograficheskaya kharakteristika odontogennykh intrasinusalnykh kist verkhney chelyusti [Differential computer-tomographic characteristic of odontogenic intrasinusual cysts of the upper jaw]. *In-t stomatologii: nauchno-prakticheskii zhurnal.* 2018; 4: 32-6. [Russian]
8. Yarulina ZI, Sedov YuG, Kubantseva IE. Rol oslozhneniy endodonticheskogo lecheniya zubov verkhney chelyusti v razvitii vospalitelnykh zabolevaniy verkhnechelyustnykh sinusov po dannym konusno-luchevoy kompyuternoy tomografii [The role of complications of endodontic treatment of the teeth of the upper jaw in the development of inflammatory diseases of the maxillary sinuses according to cone-beam computed tomography]. *X-Ray Art.* 2013; 3(02): 12-7. [Russian]
9. Bomeli SR, Branstetter BF 4th, Ferguson BJ. Frequency of a dental source for acute maxillary sinusitis. *Laryngoscope.* 2009; 119(3): 580-4. PMID: 19160401. DOI: 10.1002/lary.20095
10. Lee KC, Lee SJ. Clinical features and treatments of odontogenic sinusitis. *Yonsei Med J.* 2009; 51(6): 932-7. PMID: 20879062. PMCID: PMC2995970. DOI: 10.3349/ymj.2010.51.6.932
11. Patel NA, Ferguson BJ. Odontogenic sinusitis: an ancient but under-appreciated cause of maxillary sinusitis. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg.* 2012; 20(1): 24-8. PMID: 22157162. DOI: 10.1097/MOO.0b013e32834e62ed
12. Fernandes NA, Herbst D, Postma ThC, Bunn BK. The prevalence of second canals in the mesiobuccal root of maxillary molars: A cone beam computed tomography study. *Australian Endodontic Journal.* 2019; 45: 46-50.

УДК 616.314-06:616.216.1-002

### ОПТИМІЗАЦІЯ МІЖДИСЦИПЛІНАРНОГО ПІДХОДУ ДО ПОВТОРНОГО ЕНДОДОНТИЧНОГО ЛІКУВАННЯ МОЛЯРІВ ВЕРХНЬОЇ ЩЕЛЕПИ ЗІ СКЛАДНОЮ АНАТОМІЄЮ МЕЗІОБУККАЛЬНОГО КОРЕНЯ ПРИ ОДОНТОГЕННИХ ГАЙМОРИТАХ

Назарян Р. С., Щебликіна Н. А., Колєсова Т. О., Фоменко Ю. В., Голік Н. В.

**Резюме.** Гайморити одонтогенного походження займають особливе місце в структурі запальних захворювань щелепно-лицевої ділянки, оскільки їх лікування вимагає міждисциплінарного підходу. За даними різних авторів, частка одонтогенного гаймориту займає від 10 до 75,0% серед усіх випадків верхньощелепного синуситу. Поширеність стоматогенних гайморитів неухильно зростає. Причиною цього може бути складна анатомічна структура молярів верхньої щелепи і необґрунтоване розширення показань до їх збереження. Мезіально-щічні корені верхніх молярів мають велике число варіацій будови системи кореневих каналів. Непомічений при первинному ендодонтичному лікуванні канал МБ2 може стати причиною одонтогенного синуситу. Канали МБ1 і МБ2 сполучаються між собою, тобто якщо МБ1 інфікований, то МБ2 буде інфікований також. Незважаючи на те, що вхід в канал знаходиться під шаром дентину і його виявлення в більшості випадків утруднене, для успішного ендодонтичного лікування апікальної патології знаходження і обробка МБ2 є необхідною умовою. Пацієнт з одонтогенним гайморитом повинен перебувати одночасно

під наглядом ЛОР-спеціаліста та лікаря-стоматолога-терапевта. Застосування комп'ютерної томографії та збільшення в стоматології мають велике значення для ідентифікації і локалізації анатомічно складного каналу MB2, що підвищує якість первинного ендодонтичного лікування і зменшує ймовірність розвитку одонтогенних синуситів.

**Ключові слова:** одонтогенний гайморит, мезіобуккальний канал MB2, верхньощелепні моляри, повторне ендодонтичне лікування.

UDC 616. 314-06: 616.216.1-002

**Optimization of the Interdisciplinary Approach to the Secondary Endodontic Treatment of the Upper Jaw Molars with the Mesio Buccal Root Complex Anatomy with Odontogenic Sinusitis**  
**Nazaryan R. S., Scheblykina N. A., Kolesova T. A., Fomenko Yu. V., Golik N. V.**

**Abstract.** Odontogenic sinusitis occupies a special place in the structure of inflammatory diseases of the maxillofacial area, for the reason that their treatment requires an interdisciplinary approach. According to various authors, the proportion of odontogenic sinusitis is from 10 to 75.0% among all cases of maxillary sinusitis.

*The purpose of the study* was to determine the effect of the quality of endodontic treatment of maxillary molars on the development and rehabilitation of maxillary sinusitis using data from computed tomography and clinical observations.

*Material and methods.* We analyzed 19 tomograms of patients aged 26-67 years old who applied to the dentist-therapist with complaints of varying degrees of discomfort in the molars of the upper jaw. All teeth were previously endodontically treated.

*Results and discussion.* The prevalence of stomatological sinusitis is steadily increasing. The reason for this may be the complex anatomical structure of the upper jaw molars and the unreasonable expansion of the indications for their preservation. The upper molars mesial-buccal roots have a large number of variations in the structure of the root canal system. MB2 channel which is missed during the primary endodontic treatment can be the cause of odontogenic sinusitis. The channels MB1 and MB2 communicate with each other. If MB1 is infected, then MB2 will be infected as well. Despite the fact that the access to the canal is under a layer of dentin and its detection is difficult in most cases, finding and treating MB2 is a prerequisite for successful endodontic treatment of apical pathology. Secondary dental intervention cannot be considered adequate without modern methods of X-ray diagnostics. Computed tomography in endodontics gives information about the shape of the roots, the number of root canals, their exact length and location, the anatomical features of the bends, the presence of isthmuses, calcification areas, filling material and presence of broken instruments in root canals. In addition, the anatomical features of the upper jaw, namely, the proximity of the teeth roots to the maxillary sinus walls, the presence of fistulas, which can form between the periapical focus of inflammation and the cavity of the maxillary sinus, are determined due to computed tomography. An important point is the assessment of the ENT organs mucous membrane state. A patient with odontogenic sinusitis should be under the supervision of an ENT specialist and a dentist simultaneously. Chronic inflammatory process in the maxillary sinus can take a long time. It is due to the incomplete elimination of microflora in the root canal system, often because of previous ineffective endodontic treatment. The most common failure cause in upper molars endodontic treatment is the undetected channel MB2. To detect MB2 at the planning stage of primary endodontic treatment, it is imperative to carry out a tomographic study that will give information about the anatomical features of manipulation area: the number of roots and channels, their direction and bends, as well as the ratio of the maxillary sinus bottom and teeth apices. Planning endodontic retreatment should begin with an analysis of previously formed endodontic access, because the creation of incorrect access is the most common cause of the primary treatment failure. Using of an operating microscope in searching the MB2 location allows increasing efficiency of its successful detection. After passing MB2 there are no differences with other channels in the treatment protocol.

*Conclusions.* Thus, the use of computed tomography and magnification in dentistry is of great importance for the identification and localization of the anatomically complex MB2 channel, which improves the quality of primary endodontic treatment and reduces the probability of odontogenic sinusitis.

**Keywords:** odontogenic sinusitis, mesio buccal canal MB2, maxillary molars, repeated endodontic 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 20.05.2019 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs04.05.286

УДК 616.716.4:615-008.6:616-031

Скрипа О. Л.

## ПАРАМЕТРИ ЕЛЕКТРОМІОГРАФІЇ У ХВОРИХ З ПЕРЕЛОМАМИ НИЖНЬОЇ ЩЕЛЕПИ РІЗНОЇ ЛОКАЛІЗАЦІЇ ПРИ ДИСФУНКЦІЇ СКРОНЕВО-НИЖНЬОЩЕЛЕПНОГО СУГЛОБУ

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

olga.makoviichuk@gmail.com

Аналіз електроміографічних показників рекомендують для визначення ступеню функціональних порушень жувальних м'язів.

**Мета** – проаналізувати зміни адаптаційних процесів жувальних м'язів у хворих з переломами нижньої щелепи в залежності від локалізації.

Функціональний стан жувальних м'язів у хворих з переломами щелеп різної локалізації проводили визначенням їх біоелектричної активності на електроміографічному комплексі «Нейро–ЕМГ–Микро». Електроміографію провели 24 особам з однофункціональними, та 33 досліджуваним – з багатофункціональними розладами скронево-нижньощелепного суглобу (основна група), отримані дані порівнювали зі значеннями у 20 здорових осіб (порівняльна група). Індекс відхилення функції скорочення *m. Masseter* (індекс Ферраріо) визначали за формулою:  $(MVC/RMC) \times 100\%$ . Отриманні результати опрацьовано статистично.

У результаті проведених досліджень встановлено, що у порівняльній групі індекс відхилення в функції скорочення жувальних м'язів дорівнював  $90,18 \pm 6,65\%$  зліва та  $89,20 \pm 6,94\%$  справа. У осіб з переломами нижньої щелепи при однофункціональних розладах скронево-нижньощелепного суглобу значення проаналізованого параметру зменшувались зліва та коливались від  $79,42 \pm 5,35\%$  при серединних переломах до  $78,87 \pm 5,41\%$  при переломах нижньої щелепи у ділянці кута,  $p-p_2 > 0,05$ . Максимальне зниження значень індексу відхилення в функції скорочення жувальних м'язів визначали при травматичних ураженнях пришийкової ділянки –  $72,62 \pm 5,91\%$ ,  $p-p_3 > 0,05$ . Динаміка значень даного індексу при однофункціональних розладах справа була аналогічною.

У осіб з переломами нижньої щелепи при багатофункціональних розладах скронево-нижньощелепного суглобу при серединних переломах, значення індексу відхилення функції скорочення жувальних м'язів, як справа, так і зліва, дорівнював даним у осіб порівняльної групи. У той же час, при

аналізі індексних оцінок з лівого боку встановлено, що при бокових переломах та при переломі кута нижньої щелепи значення даного параметру було у 1,4 рази нижче стосовно даних у осіб порівняльної групи,  $p < 0,05$ . При локалізації переломів нижньої щелепи у пришийковій ділянці і межах вінцевого відростку значення індексу зменшувались стосовно даних до лікування у 1,5 рази та у 1,6 рази,  $p < 0,01$ , та відрізнялись статистичною значущістю від даних індексних оцінок у осіб з серединними переломами,  $p_1 < 0,05$ . Аналогічна тенденція простежувалась при вивченні індексних оцінок з правого боку у даного контингенту хворих: при серединних переломах значення досліджуваного параметру зменшувалось, але не відрізнялось статистичною значущістю від даних у осіб порівняльної групи,  $p > 0,05$ .

На основі проведеного багатопараметрового дослідження *m. masseter* за допомогою поверхневих електроміограм можна зробити висновок, що поєднана патологія щелепно-лицевої ділянки викликає дисфункцію жувальних м'язів, особливо у хворих з розташуванням переломів у пришийковій ділянці та межах вінцевого відростку, та обумовлює необхідність проведення індивідуалізованих лікувальних заходів.

**Ключові слова:** переломи щелеп, скронево-нижньощелепні розлади, електроміографія.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Робота являє собою фрагмент науково-дослідної роботи кафедри хірургічної стоматології та щелепно-лицевої хірургії вищого державного навчального закладу України «Буковинський державний медичний університет». збереження регенеративних властивостей тканин і відновлення захисних властивостей анатомічних структур у жителів Північної Буковини», № державної реєстрації 0116U002929.

**Вступ.** Актуальною проблемою сучасної стоматології є діагностика та лікування різноманітних патологічних процесів скронево-нижньощелепного



суглобу (СНЩС) [3, 7]. Це, зокрема, пояснюється їх значною розповсюдженістю. Так, за даними багатьох авторів, у 50–70% населення відмічаються ті чи інші симптоми порушення функції СНЩС, і з кожним роком кількість таких хворих постійно зростає [4]. Найбільш складною з точки зору діагностики та лікування вітчизняні та зарубіжні фахівці називають дисфункцію скронево-нижньощелепного суглобу [1, 5, 6].

Переважає більшість пацієнтів з переломами нижньої щелепи зазнає оклюзійної дисгармонії, що приводить до розвитку м'язового стресу [8]. При цьому жувальна система втрачає здатність адекватно адаптуватися до цих факторів, порушується функціональний стан елементів СНЩС, внаслідок чого у них можлива поява запальних або дистрофічних змін. У більшості спостережень ці симптоми непостійні, але в деяких хворих вони переходять у хронічну форму [11]. Втрата адаптаційної здатності веде до дисфункції елементів зубощелепної системи, зокрема, СНЩС, що набуває тимчасової або хронічної форми [12, 13, 14].

**Мета дослідження:** проаналізувати зміни адаптаційних процесів жувальних м'язів у хворих з переломами нижньої щелепи різної локалізації.

**Матеріал та методи дослідження.** Функціональний стан жувальних м'язів у хворих з переломами щелеп різної локалізації проводили визначенням їх біоелектричної активності на електроміографічному комплексі «Нейро–ЕМГ-Микро» (ООО «Нейрсофт», Росія). Електроміографію (ЕМГ) у хворих з переломами нижньої щелепи різної локалізації провели 24 особам з однофункціональними та 33 досліджуваним з багатофункціональними розладами СНЩС (основна група). Отримані дані порівнювали зі значеннями у 20 здорових осіб (порівняльна група). У осіб груп дослідження визначали наступні параметри: середню частоту коливань (Гц), середню амплітуду коливань (мВ) та коефіцієнт асиметрії з двох боків. Також, у хворих груп дослідження враховували індекс відхилення функції скорочення *m. Masseter* (індекс Ферраріо) за формулою:  $(MVC/RMC) \times 100\%$ .

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

Статистичне обчислення цифрових значень здійснювали на комп'ютері за стандартними статисти-

стичними методами, на основі яких були опрацьовані алгоритми обчислення введених у таблиці значень (операційна система Linux, база даних MySQL, мова програмування Perl).

#### Результати дослідження та їх обговорення.

Оцінку показників поверхневих електроміограм *m. masseter* розпочинали з аналізу динаміки у стані відносного фізіологічного спокою (табл. 1). Встановлено, що у досліджуваних порівняльної групи середня частота коливань у стані спокою не реєструвалась. При цьому, мінімальні значення середньої частоти коливань досліджували у хворих з серединними і боковими переломами нижньої щелепи при однофункціональних розладах СНЩС: справа –  $0,80 \pm 0,007$  Гц та  $0,92 \pm 0,007$  Гц,  $p_1 < 0,01$ , відповідно, та зліва –  $0,70 \pm 0,006$  Гц. Значно вищою була середня частота коливань у осіб з локалізацією переломів у ділянці кута нижньої щелепи (справа –  $1,10 \pm 0,008$  Гц; зліва –  $0,80 \pm 0,007$  Гц,  $p_1, p_2 < 0,01$ ) та у пришийковій ділянці нижньої щелепи (справа –  $1,15 \pm 0,009$  Гц,  $p_1, p_2, p_3 < 0,01$ , зліва –  $0,80 \pm 0,007$  Гц,  $p, p_2 < 0,01$ ). З'ясовано, що у осіб порівняльної групи середня частота коливань жувальних м'язів, у стані максимальної напруги становила  $179,0 \pm 14,0$  Гц справа та  $113,6 \pm 7,30$  Гц – зліва. Звертало увагу, що у хворих з серединними переломами нижньої щелепи при однофункціональних розладах СНЩС, середня частота коливань знижувалась до  $148,00 \pm 13,0$  Гц – справа та  $100,50 \pm 6,20$  Гц зліва, однак отримані дані вірогідно не відрізнялись від значень у осіб порівняльної групи,  $p > 0,05$ . При бокових переломах, у стані максимальної напруги, середня частота коливань жувальних м'язів зменшувалась справа у 1,4 рази,  $p < 0,01$ , та зліва – до  $95,7 \pm 6,0$  Гц,  $p > 0,05$ . Водночас, суттєве зниження середньої частоти коливань жувальних м'язів визначали при переломах нижньої щелепи у ділянках кута та пришийковій ділянці, стосовно даних у осіб порівняльної групи: справа у 1,5 рази,  $p < 0,01$ ,  $p_1 < 0,05$  та у 1,8 рази,  $p, p_1, p_2, p_3 < 0,01$ , відповідно, та зліва – у 1,4 рази та у 1,8 рази,  $p_1, p_2 < 0,01$ , відповідно.

У хворих з переломами щелеп різної локалізації при однофункціональних розладах СНЩС у стані функціонального спокою, середня амплітуда коливань жувального м'язу була мінімальною при серединних переломах: справа –  $0,08 \pm 0,005$  мВ та зліва –  $0,07 \pm 0,005$  мВ,  $p > 0,05$ .

У осіб з боковими переломами визначали збільшення середньої амплітуди коливань, порівняно з даними у попередній групі: справа у 1,3 рази,  $p_1 < 0,05$  та зліва – до  $0,09 \pm 0,006$  мВ,  $p_1 > 0,05$ . У той же час, у осіб з локалізацією перелому у ділянці кута та його розташуванням у пришийковій ділянці середня амплітуда коливань жувального м'язу



суттєво зростала стосовно даних у осіб з серединними переломами: справа у 1,6 рази,  $p_1, p_2 < 0,01$  та у 2,0 рази,  $p_1-p_3 < 0,01$ , відповідно, та зліва – у 1,3 рази,  $p_1 > 0,05$  та у 1,4 рази,  $p_1 < 0,01$ , відповідно.

У стані максимальної напруги, середня амплітуда коливань у осіб порівняльної групи становила: справа –  $0,30 \pm 0,06$  мВ та зліва –  $0,21 \pm 0,006$  мВ. При цьому, у осіб з серединними і боковими переломами нижньої щелепи відзначали зменшення значень проаналізованого параметру з двох боків, однак отримані дані не відрізнялись статистичною значущістю від значень у осіб порівняльної групи,  $p > 0,05$ . Вірогідне зниження середньої амплітуди коливань справа, стосовно даних у порівнянні, визначали у осіб з переломами нижньої щелепи у ділянці кута і його локалізації у пришийковій ділянці: у 2,0 рази,  $p < 0,05$ , та у 2,5 рази,  $p, p_1 < 0,05$ , відповідно. Середня амплітуда коливань у осіб даних груп дорівнювала зліва  $0,12 \pm 0,004$  мВ та  $0,10 \pm 0,003$  мВ, відповідно, та не відрізнялась статистичною значущістю від даних до лікування,  $p > 0,05$ .

Звертало увагу, що значення коефіцієнту асиметрії у хворих з переломами нижньої щелепи при однофункціональних розладах СНЩС зростало: справа – від -0,17 при серединних до -0,45 при локалізації перелому нижньої щелепи у пришийковій ділянці та зліва – від -0,12 при серединних переломах нижньої щелепи до -0,44 при його локалізації у пришийковій ділянці.

Значення параметрів ЕМГ у хворих з переломами нижньої щелепи різної локалізації при багатофункціональних розладах СНЩС представлені у **таблиці 2**. У результаті проведених досліджень нами встановлено, що у стані фізіологічного спокою у осіб порівняльної групи середня амплітуда коливань *m. masseter* не реєструвалась. При цьому, середня амплітуда коливань жувального м'язу була мінімальною у хворих з серединними переломами нижньої щелепи та становила: справа –  $1,92 \pm 0,03$  Гц та зліва –  $0,54 \pm 0,04$  Гц. Звертало увагу, що при усіх решта типів переломів середня частота коливань жувального м'язу вірогідно збільшувалась справа та була більше стосовно значень при серединних переломах: у 1,09 рази – при бокових,  $p_1 < 0,01$ , у 1,3 рази – при кутових,  $p_1, p_2 < 0,01$ , у 1,6 рази – при пришийкових,  $p_1-p_3 < 0,01$ , та у 1,7 рази – при переломах нижньої щелепи у межах вінцевого відростку,  $p_1-p_3 < 0,01$ . Водночас, при аналізі значень середньої частоти коливань зліва у хворих з переломами нижньої щелепи при багатофункціональних розладах встановлено, що значення цього параметру при серединних і бокових переломах були однакові,  $p_1 > 0,05$ , а при кутових – у 1,3 рази,  $p_1 < 0,05$ , при пришийкових та при ушко-

дженні нижньої щелепи у ділянці вінцевого відростку – у 1,5 рази,  $p_1 < 0,01$ ,  $p_2 < 0,05$  перевищували дані цього параметру при серединних і бокових переломах нижньої щелепи.

Середня частота коливань жувального м'язу у стані фізіологічної напруги при переломах нижньої щелепи різної локалізації на тлі багатофункціональних розладів СНЩС зменшувалась стосовно даних у порівнянні та була нижче: при серединних у 1,4 рази,  $p < 0,05$ , при бокових переломах – у 1,5 рази, при локалізації переломів у ділянці кута – у 1,9 рази, у пришийковій ділянці – у 2,0 рази,  $p < 0,01$  та при переломі вінцевого відростку – у 2,3 рази,  $p_1-p_3 < 0,01$ . Аналогічна тенденція спостерігалась з лівого боку та характеризувалось мінімальним зменшенням середньої частоти коливань при серединних переломах,  $p > 0,05$ , та максимальним зменшенням цього параметру при переломах вінцевого відростку (у 2,2 рази),  $p_1-p_3 < 0,01$ .

У хворих з переломами нижньої щелепи при багатофункціональних розладах, у стані фізіологічного спокою, середня амплітуда коливань зростала справа від  $0,05 \pm 0,004$  мВ при серединних переломах до  $0,11 \pm 0,005$  мВ при переломах у ділянці кута нижньої щелепи,  $p_1-p_2 < 0,01$ , та досягало максимальних значень у осіб з переломами вінцевого відростку  $-0,14 \pm 0,007$  мВ,  $p_1-p_3 < 0,01$ . З лівого боку, середня амплітуда коливань була однаковою у осіб з серединними і боковими переломами,  $p_1 > 0,05$ , та вірогідно нижче, ніж у осіб з решта типами переломів нижньої щелепи,  $p_1-p_4 < 0,01$ .

У стані максимальної напруги, середня амплітуда коливань у хворих з переломами нижньої щелепи при багатофункціональних розладах зменшувалась та була нижче стосовно значень у порівнянні: при серединних переломах справа – у 1,6 рази,  $p > 0,05$ , зліва – у 1,9 рази,  $p < 0,01$ ; при бокових переломах справа – у 2,5 рази,  $p < 0,05$ ,  $p_1 < 0,01$  та зліва – у 2,3 рази,  $p < 0,01$ ,  $p_1 < 0,05$ ; при переломах кута нижньої щелепи справа – у 3,0 рази,  $p, p_1 < 0,01$ ,  $p_2 < 0,05$ , та зліва – у 2,6 рази,  $p, p_1 < 0,01$ ; при переломах пришийкової ділянки справа – у 3,3 рази,  $p, p_1, p_2 < 0,01$ ,  $p_3 < 0,05$ , та зліва – у 3,0 рази,  $p, p_1 < 0,01$ ,  $p_3 < 0,05$ , при переломах вінцевого відростку справа – у 3,3 рази,  $p-p_2 < 0,01$ ,  $p_3 < 0,05$ , та зліва – у 3,0 рази,  $p, p_1 < 0,01$ ,  $p_3 < 0,05$ .

Слід зауважити, що коефіцієнт асиметрії у хворих з переломами нижньої щелепи при багатофункціональних розладах зростав справа від -0,28 та зліва від -0,13 при серединних переломах до -0,56 справа та -0,54 зліва при локалізації перелому у межах вінцевого відростку. Наступним етапом дослідження була індексна оцінка показників поверхневої ЕМГ *m. masseter*. Дослідження проводились у хворих з переломами нижньої щелепи при

**Таблиця 1** – Значення параметрів електроміографії у хворих з переломами щелеп різної локалізації при однофункціональних розладах СНЦС

| Параметри ЕМГ                  | Функціональний стан м'язів | Порівняльна група |                 | Хворі з переломами щелеп на тлі однофункціональних розладів СНЦС |                 |                   |                 | У ділянці кута н/щ  |                     |                        |                     | У пришийковій ділянці  |                         |
|--------------------------------|----------------------------|-------------------|-----------------|------------------------------------------------------------------|-----------------|-------------------|-----------------|---------------------|---------------------|------------------------|---------------------|------------------------|-------------------------|
|                                |                            |                   |                 | Серединні переломи                                               |                 | Бокові переломи   |                 | Правий бік          | Лівий бік           | Правий бік             | Лівий бік           | Правий бік             | Лівий бік               |
| Середня частота коливань, Гц   | Напряга                    | 179,0±<br>±14,0   | 113,6±<br>±7,30 | 148,0±<br>±13,0                                                  | 100,5±<br>±6,2  | 123,0±<br>±12,0°  | 95,7±<br>±6,0   | 116,5±<br>±5,14° ** | 83,2±<br>±4,2° **   | 98,5±<br>±5,0° *       | 83,2±<br>±4,2° **   | 98,5±<br>±5,0° *       | 63,4±<br>±4,15° ** Δ, □ |
|                                | Спокій                     | 0                 | 0               | 0,80±<br>±0,007                                                  | 0,70±<br>±0,006 | 0,92±<br>±0,007*  | 0,70±<br>±0,006 | 1,10±<br>±0,008*, Δ | 0,80±<br>±0,007*, Δ | 1,15±<br>±0,009*, Δ, □ | 0,80±<br>±0,007*, Δ | 1,15±<br>±0,009*, Δ, □ | 0,80±<br>±0,007*, Δ     |
| Середня амплітуда коливань, мВ | Напряга                    | 0,30±<br>±0,06    | 0,21±<br>±0,006 | 0,25±<br>±0,005                                                  | 0,18±<br>±0,006 | 0,20±<br>±0,004   | 0,16±<br>±0,005 | 0,15±<br>±0,003°°   | 0,12±<br>±0,004     | 0,12±<br>±0,003°° **   | 0,12±<br>±0,004     | 0,12±<br>±0,003°° **   | 0,10±<br>±0,003         |
|                                | Спокій                     | 0                 | 0               | 0,08±<br>±0,005                                                  | 0,07±<br>±0,005 | 0,10±<br>±0,006** | 0,09±<br>±0,006 | 0,13±<br>±0,007*, Δ | 0,09±<br>±0,006     | 0,16±<br>±0,008*, Δ, □ | 0,09±<br>±0,006     | 0,16±<br>±0,008*, Δ, □ | 0,10±<br>±0,007*        |
| Коефіцієнт асиметрії           |                            |                   |                 | -0,17                                                            | -0,12           | -0,31             | -0,16           | -0,35               | -0,27               | -0,45                  | -0,27               | -0,45                  | -0,44                   |

**Примітки:** °r<0,01; °°r<0,05 – достовірна різниця значень стосовно даних у порівнянні; \*r<sub>1</sub><0,01; °°r<sub>1</sub><0,05 – достовірна різниця значень стосовно даних у хворих з серединними переломами н/щ; Δ r<sub>2</sub><0,01; ΔΔr<sub>2</sub><0,05 – достовірна різниця значень стосовно даних у хворих з боковими переломами н/щ; □ r<sub>3</sub><0,01 – достовірна різниця значень стосовно даних у хворих з переломами н/щ у ділянці кута.

**Таблиця 2** – Значення параметрів ЕМГ у хворих з переломами н/щ при багатфункціональних розладах СНЦС

| Параметри ЕМГ                  | Функціональний стан м'язів | Порівняльна група |                 | Хворі з переломами щелеп на тлі багатфункціональних розладів СНЦС |                   |                      |                     | У ділянці кута н/щ     |                      |                             |                         | Переломи вінцевого відростку    |                        |
|--------------------------------|----------------------------|-------------------|-----------------|-------------------------------------------------------------------|-------------------|----------------------|---------------------|------------------------|----------------------|-----------------------------|-------------------------|---------------------------------|------------------------|
|                                |                            |                   |                 | Серединні переломи                                                |                   | Бокові переломи      |                     | Правий бік             | Лівий бік            | Правий бік                  | Лівий бік               | Правий бік                      | Лівий бік              |
| Середня частота коливань, Гц   | Напряга                    | 179,0±<br>±14,0   | 113,6±<br>±7,30 | 129,8±<br>±13,0°                                                  | 98,5±<br>±7,0     | 116,0±<br>±12,5°°    | 90,7±<br>±7,0°      | 94,5±<br>±11,4°°       | 83,8±<br>±6,50°°     | 87,9±<br>±8,15°°            | 60,7±<br>±5,9°° ** □    | 79,0±<br>±8,6°° ** Δ            | 52,5±<br>±5,2°° ** □ □ |
|                                | Спокій                     | 0                 | 0               | 1,92±<br>±0,03                                                    | 0,54±<br>±0,04    | 2,10±<br>±0,03**     | 0,65±<br>±0,04      | 2,56±<br>±0,04** Δ Δ   | 0,72±<br>±0,05*      | 3,00±<br>±0,03** Δ Δ, □ □   | 0,80±<br>±0,005** Δ     | 3,20±<br>±0,007** Δ Δ, □ □, ◇ ◇ | 0,80±<br>±0,004** Δ    |
| Середня амплітуда коливань, мВ | Напряга                    | 0,30±<br>±0,06    | 0,21±<br>±0,006 | 0,19±<br>±0,006                                                   | 0,11±<br>±0,007°° | 0,12±<br>±0,005°° ** | 0,09±<br>±0,005°° * | 0,10±<br>±0,004°° ** Δ | 0,08±<br>±0,005°° ** | 0,09±<br>±0,003°° ** Δ Δ, □ | 0,007±<br>±0,003°° ** □ | 0,09±<br>±0,003°° ** Δ Δ, □     | 0,07±<br>±0,03°° ** □  |
|                                | Спокій                     | 0                 | 0               | 0,05±<br>±0,004                                                   | 0,02±<br>±0,003   | 0,07±<br>±0,004**    | 0,03±<br>±0,003     | 0,11±<br>±0,005** Δ Δ  | 0,06±<br>±0,004      | 0,13±<br>±0,006** Δ Δ, □    | 0,08±<br>±0,007         | 0,14±<br>±0,007** Δ Δ, □ □      | 0,09±<br>±0,008        |
| Коефіцієнт асиметрії           |                            |                   |                 | -0,28                                                             | -0,13             | -0,35                | -0,20               | -0,47                  | -0,26                | -0,50                       | -0,47                   | -0,56                           | -0,54                  |

**Примітки:** °r<0,05; °°r<0,01 – достовірна різниця значень стосовно даних у порівнянні; \*r<sub>1</sub><0,05; °°r<sub>1</sub><0,01 – достовірна різниця значень стосовно даних у хворих з серединними переломами н/щ; Δ r<sub>2</sub><0,05; ΔΔr<sub>2</sub><0,01 – достовірна різниця значень стосовно даних у хворих з боковими переломами н/щ; □ r<sub>3</sub><0,05; □ □ r<sub>3</sub><0,01 – достовірна різниця значень стосовно даних у хворих з переломами н/щ у ділянці кута. 5.◇r<sub>4</sub><0,05; ◇◇r<sub>4</sub><0,01 – достовірна різниця значень стосовно даних у хворих з переломами н/щ у пришийковій ділянці.

однофункціональних (табл. 3, 4) та при багатфункціональних розладах СНЩС (табл. 5, 6).

У результаті проведених досліджень встановлено (рис. 1), що у практично здорових осіб (порівняльна група) індекс відхилення в функції скорочення жувальних м'язів (ІВФСЖМ) дорівню-

вав  $90,18 \pm 6,65$  % зліва та  $89,20 \pm 6,94$  % справа. У осіб з переломами нижньої щелепи при однофункціональних розладах СНЩС значення проаналізованого параметру зменшувались зліва та коливались від  $79,42 \pm 5,35$  % при серединних переломах до  $78,87 \pm 5,41$  % при переломах нижньої щелепи у

**Таблиця 3** – Динаміка змін поверхневих електроміограм m. masseter (МкВ) при виконанні функціональної проби максимального стиснення щелеп з ватними валиками

| Сторона дослідження | Хворі з переломами н/щ при однофункціональних розладах |                     |                               |                                       |
|---------------------|--------------------------------------------------------|---------------------|-------------------------------|---------------------------------------|
|                     | Серединні переломи н/щ                                 | Бокові переломи н/щ | Переломи кута н/щ             | Переломи пришийкової ділянки н/щ      |
| Справа              | $1085 \pm 62,30$                                       | $983,26 \pm 60,24$  | $824,37 \pm 59,45^{\circ}, *$ | $612,48 \pm 55,40^{\circ}, *, \Delta$ |
| Зліва               | $1144 \pm 65,80$                                       | $1020 \pm 62,18$    | $854,40 \pm 62,27^{\circ}, *$ | $754,90 \pm 56,88^{\circ}, *, \Delta$ |

**Примітки:**  $^{\circ}p < 0,01$  – достовірна різниця значень стосовно даних порівняльної групи;  $*p_1 < 0,01$  – достовірна різниця значень стосовно даних у хворих з серединними переломами н/щ;  $\Delta p_2 < 0,01$  – достовірна різниця значень стосовно даних у хворих з боковими переломами н/щ.

**Таблиця 4** – Динаміка змін електроміограм m. masseter (МкВ) при виконанні проби максимального стиснення щелеп (MVC) у хворих з переломами нижньої щелепи при однофункціональних розладах СНЩС

| Сторона дослідження | Хворі з переломами н/щ при однофункціональних розладах |                                |                                |                                                       |
|---------------------|--------------------------------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|-------------------------------------------------------|
|                     | Серединні переломи н/щ                                 | Бокові переломи н/щ            | Переломи кута н/щ              | Переломи пришийкової ділянки н/щ                      |
| Справа              | $928,13 \pm 66,27^{\circ\circ}$                        | $724,00 \pm 54,12^{\circ}, **$ | $589,72 \pm 50,15^{\circ}, *$  | $428,16 \pm 48,00^{\circ}, *, \Delta, \square\square$ |
| Зліва               | $908,62 \pm 65,16^{\circ\circ}$                        | $828,54 \pm 62,70^{\circ}$     | $673,84 \pm 61,83^{\circ}, **$ | $548,25 \pm 60,12^{\circ}, *, \Delta$                 |

**Примітки:**  $^{\circ}p < 0,01$ ;  $^{\circ\circ}p < 0,05$  – достовірна різниця значень стосовно даних порівняльної групи;  $*p_1 < 0,01$ ;  $**p_1 < 0,05$  – достовірна різниця значень стосовно даних у хворих з серединними переломами н/щ;  $\Delta p_2 < 0,01$ ;  $\Delta \Delta p_2 < 0,05$  – достовірна різниця значень стосовно даних у хворих з боковими переломами н/щ;  $\square\square p_3 < 0,05$  – достовірна різниця значень стосовно даних у хворих з переломами у ділянці кута н/щ.

**Таблиця 5** – Динаміка змін поверхневих електроміограм m. masseter (МкВ) при виконанні функціональної проби максимального стиснення щелеп з ватними валиками (RMC) у хворих з переломами нижньої щелепи при багатфункціональних розладах СНЩС

| Сторона дослідження | Хворі з переломами нижньої щелепи при багатфункціональних розладах СНЩС |                                |                                |                                  |                               | Порівняльна група |
|---------------------|-------------------------------------------------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|----------------------------------|-------------------------------|-------------------|
|                     | Серединні переломи н/щ                                                  | Бокові переломи н/щ            | Переломи кута н/щ              | Переломи пришийкової ділянки н/щ | Переломи віцевого відростку   |                   |
| Справа              | $1071 \pm 126,15$                                                       | $760,48 \pm 96,17^{\circ}$     | $707,50 \pm 90,18^{\circ}$     | $667,80 \pm 87,35^{\circ}$       | $637,30 \pm 85,28^{\circ}$    | $1330 \pm 122,16$ |
| Зліва               | $1104,36 \pm 119,20$                                                    | $786,25 \pm 92,20^{\circ}, **$ | $761,28 \pm 89,42^{\circ}, **$ | $562,85 \pm 82,26^{\circ}, *$    | $537,24 \pm 84,00^{\circ}, *$ | $1225 \pm 106,20$ |

**Примітки:**  $^{\circ}p < 0,01$  – достовірна різниця значень стосовно даних порівняльної групи;  $*p_1 < 0,05$ ;  $**p_1 < 0,01$  – достовірна різниця значень стосовно даних у хворих з серединними переломами н/щ.

**Таблиця 6** – Динаміка змін поверхневих електроміограм m. masseter (МкВ) при виконанні функціональної проби максимального стиснення щелеп (MVC) у хворих з переломами нижньої щелепи при багатфункціональних розладах СНЩС

| Сторона дослідження | Хворі з переломами нижньої щелепи при багатфункціональних розладах СНЩС |                                |                                |                                  |                               | Порівняльна група |
|---------------------|-------------------------------------------------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|----------------------------------|-------------------------------|-------------------|
|                     | Серединні переломи н/щ                                                  | Бокові переломи н/щ            | Переломи кута н/щ              | Переломи пришийкової ділянки н/щ | Переломи віцевого відростку   |                   |
| Справа              | $864,15 \pm 108,24$                                                     | $528,30 \pm 98,10^{\circ}, **$ | $493,84 \pm 96,20^{\circ}, **$ | $462,35 \pm 92,00^{\circ}, **$   | $376,84 \pm 80,00^{\circ}, *$ | $1095 \pm 141,15$ |
| Зліва               | $900,18 \pm 112,00$                                                     | $520,16 \pm 98,06$             | $500,27 \pm 97,15$             | $450,28 \pm 83,25$               | $302,15 \pm 81,16$            | $1104 \pm 140,28$ |

**Примітки:**  $^{\circ}p < 0,01$  – достовірна різниця значень стосовно даних порівняльної групи;  $*p_1 < 0,01$ ;  $**p_1 < 0,05$  – достовірна різниця значень стосовно даних у хворих з серединними переломами н/щ.

ділянці кута,  $p-p_2>0,05$ . Максимальне зниження значень індексу відхилення в функції скорочення жувальних м'язів визначали при травматичних ураженнях пришийкової ділянки –  $72,62\pm 5,91\%$ ,  $p-p_3>0,05$ .

Динаміка значень даного індексу при однофункціональних розладах справа була аналогічною: визначали зменшення даних цього параметру від  $85,54\pm 4,69\%$  при серединних переломах,  $p>0,05$ , до  $71,53\pm 5,98\%$  при травматичних ураженнях кута нижньої щелепи,  $p-p_2>0,05$ . Звертало увагу, що тільки при локалізації перелому у пришийковій ділянці значення індексу ( $69,90\pm 6,08\%$ ) було вірогідно менше стосовно даних у осіб порівняльної групи та у хворих з серединними переломами нижньої щелепи,  $p, p_1<0,05$ .

У осіб з переломами нижньої щелепи при багатофункціональних розладах СНЩС при серединних переломах, значення індексу відхилення функції скорочення жувальних м'язів, як справа, так і зліва, дорівнював даним у осіб порівняльної групи,  $p>0,05$  (рис. 2). У той же час, при аналізі індексних оцінок з лівого боку встановлено, що при бокових переломах та при переломі кута нижньої щелепи значення вивченого параметру було у 1,4 рази нижче стосовно даних у осіб порівняльної групи,  $p<0,05$ . При локалізації переломів нижньої щелепи у пришийковій ділянці і межах вінцевого відростку значення індексу зменшувались стосовно даних до лікування у 1,5 рази та у 1,6 рази,  $p<0,01$ , та відрізнялись статистичною значущістю від даних індексних оцінок у осіб з серединними переломами,  $p_1<0,05$ . Аналогічна тенденція простежувалась при вивченні індексних оцінок з правого боку у даного контингенту хворих: при серединних переломах значення досліджуваного параметру зменшувалось, але не відрізнялось статистичною значущістю від даних у осіб порівняльної групи,  $p>0,05$ .

При бокових переломах і їхній локалізації у ділянці кута нижньої щелепи значення індексних оцінок знижувалось у 1,3 рази,  $p<0,05$ , а при розташуванні переломів у пришийковій ділянці і у межах вінцевого відростку – у 1,5 рази,  $p_1<0,01$ ,  $p_1<0,05$ .

Таким чином, проведені нами дослідження підтверджують існу-

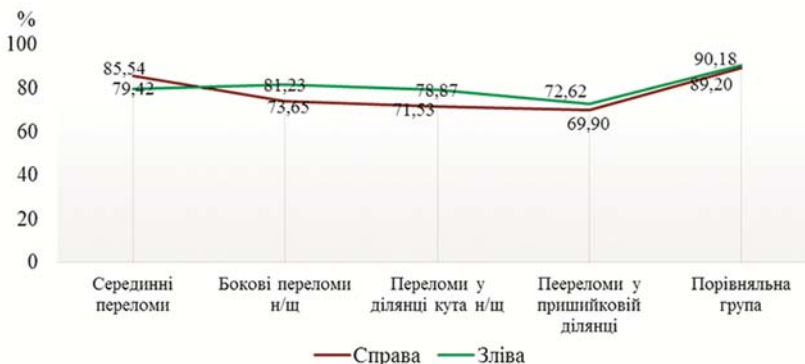


Рис. 1. Значення індексу відхилення функції скорочення жувальних м'язів ( $MVC / RMC \times 100$ ) (%) у хворих з переломами нижньої щелепи при однофункціональних розладах СНЩС

ючи проблему нестабільності взаємовідносин анатомічних структур суглоба, яка призводить до його функціональних порушень, і до цього часу залишається відкритою [2, 9, 10]. Необхідність детального вивчення анатомічних та функціональних особливостей компонентів суглоба та м'язового комплексу при переломах нижньої щелепи продиктована потребою знайти оптимальні способи лікування даного захворювання.

**Висновки.** Таким чином, проведення електроміографічних досліджень у хворих з переломами щелеп різної локалізації при дисфункції СНЩС дозволили проаналізувати зміни адаптаційних процесів жувальних м'язів, а також встановити залежність певних показників ЕМГ у відсотковому співвідношенні. На основі проведеного багатопараметрового дослідження *m. masseter* за допомогою поверхневих електроміограм, можна зробити висновок, що поєднана патологія щелепно-лицевої ділянки викликає дисфункцію жувальних м'язів, особливо у хворих з розташуванням переломів у пришийковій ділянці та межах вінцевого відростку, та обумовлює необхідність проведення індивідуалізованих лікувальних заходів.



Рис. 2. Значення індексу відхилення функції скорочення *m. masseter* ( $MVC / RVC \times 100$ ) (%) у хворих з переломами нижньої щелепи при багатофункціональних розладах



**Перспективи подальших досліджень.** Діагностика за допомогою ЕМГ у хворих з переломами нижньої щелепи різної локалізації при дисфункції

СНЦС дозволяє комплексно підійти до вирішення лікування вказаної патології та забезпечити моніторинг лікувальних заходів в динаміці.

## References

1. LeResche L. Epidemiology of temporomandibular disorders: implications for the investigation of etiologic factors. *Crit Rev Oral Biol Med*. 2017; 8(3): 291-305. PMID: 9260045. doi: 10.1177/10454411970080030401
2. Tallents RH, Catania J, Sommers E. Temporomandibular joint findings in pediatric populations and young adults: a critical review. *Angle Orthod*. 2013; 61(1): 7-16.
3. Boffano P, Rocca F, Zavattero E, Dediol E, Uglešić V, Kovačič Ž, et al. European Maxillofacial Trauma (EURMAT) project: A multicentre and prospective study. *J Craniomaxillofac Surg*. 2015; 43(1): 62-70. PMID: 25457465. DOI: 10.1016/j.jcms.2014.10.011
4. Murray J. M. Mandible fractures and dental trauma. *Emerg Med Clin North Am*. 2013; 31(2): 553-73. PMID: 23601489. DOI:10.1016/j.emc.2013.02.002
5. Gola R, Chossegros C, Cheynet F. Current surgical approach to masticatory system pain-dysfunction syndrome (SADAM). *Rev Stomatol Chir Maxillofac*. 2009; 95(3): 241-54.
6. Scully C. *Oral and Maxillofacial Medicine. The Basis of Diagnosis and Treatment*. Edinburgh: Elsevier; 2015. 448 p.
7. Bezrukov VM, Robustova TG. *Rukovodstvo po khirurgicheskoy stomatologii I chelyustno-litsevoy khirurgii* [Manual of Surgical Dentistry and Maxillofacial Surgery]. V 2 t. T 2. 2-e izd, pererab i dop. M: Meditsina; 2010. 488 p. [Russian]
8. Weinberg LA, Chastain JK. New TMJ clinical data and the importance on diagnosis and treatment. *J Am Dent Assoc*. 2013; 120(3): 305-11. doi: 10.14219/jada.archive.1990.0048
9. Helkimo M. Studies on function and dysfunction of the masticatory system. II. Index for anacrotic and clinical dysfunction and occlusal status. *Sven Tandlak Tidskr*. 2015; 67: 101–21. PMID: 4524733
10. Trezubov VN, Bulycheva EA, Posokhina OV. Izuchenie neyromyshechnykh narusheniy u bolnykh s rasstroystvami visочно-nizhnechelyustnogo sustava, oslozhnennykh parafunktsiyami zhevatelynykh myshts [The study of neuromuscular disorders in patients with disorders of the temporomandibular joint, complicated by parafunctions of the masticatory muscles]. *In-t stomatologii*. 2005; 4: 85-9. [Russian]
11. Cohen SR. Follow-up evaluation of 105 patients with myofascial pain/dysfunction syndrome. *J Am Dent Assoc*. 2016; 97(5): 825-8. doi: 10.14219/jada.archive.1978.0387
12. Goldstein DF, Kraus SL, Williams WB, Glasheen-Wray M. Influence of cervical posture on mandibular movement. *J Prosthet Dent*. 2014; 52(3): 421-6. PMID: 6592342. DOI: 10.1016/0022-3913(84)90460-8
13. Egermark-Eriksson I, Carlsson GE, Magnusson T, Thilander B. A longitudinal study on malocclusion in relation to signs and symptoms of cranio-mandibular disorders in children and adolescents. *Eur J Orthod*. 1990; 12(4): 399-407. PMID: 2086260. DOI: 10.1093/ejo/12.4.399
14. Dolwick FM, Sanders B. *TMJ internal derangement & arthrosis: surgical atlas*. Illustrations by William M Winn, Russell G Jones, Anne Irene Hurley. StLouis: CV Mosby Co; 2012. 321 p.

УДК 616.716.4:615-008.6:616-031

## ПАРАМЕТРЫ ЭЛЕКТРОМИОГРАФИИ У БОЛЬНЫХ С ПЕРЕЛОМАМИ НИЖНЕЙ ЧЕЛЮСТИ РАЗЛИЧНОЙ ЛОКАЛИЗАЦИИ ПРИ ДИСФУНКЦИИ ВИСОЧНО-НИЖНЕЧЕЛЮСТНОГО СУСТАВА

**Скрипа А.**

**Резюме.** Анализ электромиографических показателей рекомендуют для определения степени функциональных нарушений жевательных мышц.

**Цель** – проанализировать изменения адаптационных процессов жевательных мышц у больных с переломами нижней челюсти в зависимости от локализации.

Функциональное состояние жевательных мышц у больных с переломами челюстей различной локализации проводили определением их биоэлектрической активности на электромиографическом комплексе «Нейро-ЭМГ-Микро». Электромиографию провели 24 пациентам с однофункциональными расстройствами височно-нижнечелюстного сустава, и 33 исследуемым – с многофункциональными (основная группа), полученные данные сравнивали со значениями у 20 здоровых лиц (сравнительная группа). Индекс отклонения функции сокращения m. masseter (индекс Феррарио) определяли по формуле:  $(MVC/RMC) \times 100\%$ . Полученные результаты обработаны статистически.

В результате проведенных исследований установлено, что в сравнительной группе индекс отклонения в функции сокращения жевательных мышц был равен  $90,18 \pm 6,65\%$  слева и  $89,20 \pm 6,94\%$  справа. У лиц с переломами нижней челюсти при однофункциональных расстройствах височно-нижнечелюстного



сустава значение проанализированного параметра уменьшалось слева и колебалось от  $79,42 \pm 5,35\%$  при срединных переломах до  $78,87 \pm 5,41\%$  при переломах нижней челюсти в области угла,  $p_2 > 0,05$ . Максимальное снижение значений индекса отклонения в функции сокращения жевательных мышц определяли при травматических поражениях пришеечного участка –  $72,62 \pm 5,91\%$ ,  $p_3 > 0,05$ . Динамика значений данного индекса при однофункциональных расстройствах справа была аналогичной.

У пациентов с переломами нижней челюсти при многофункциональных расстройствах височно-нижнечелюстного сустава при срединных переломах, значение индекса отклонения функции сокращения жевательных мышц, как справа, так и слева, равно данным пациентов сравнительной группы. В то же время, при анализе индексных оценок слева установлено, что при боковых переломах и при переломе угла нижней челюсти значение данного параметра было в 1,4 раза ниже данных пациентов сравнительной группы,  $p < 0,05$ . При локализации переломов нижней челюсти в пришеечной области и пределах коронарного отростка значение индекса уменьшалось относительно данных к началу лечения в 1,5 раза и в 1,6 раза,  $p < 0,01$ , и отличалось статистической значимостью относительно данных индексных оценок у лиц со срединными переломами,  $p_1 < 0,05$ . Аналогичная тенденция прослеживалась при изучении индексных оценок с правой стороны у данного контингента больных: при срединных переломах значение исследуемого параметра уменьшалось, но не отличалось статистической значимостью от данных у лиц сравнительной группы,  $p > 0,05$ .

На основе проведенного многопараметрового исследования m. masseter с помощью поверхностных электромиограмм можно сделать вывод, что сочетанная патология челюстно-лицевой области вызывает дисфункцию жевательных мышц, особенно у больных с расположением переломов в пришеечной области и пределах коронарного отростка, и обуславливает необходимость проведения индивидуализированных лечебных мероприятий.

**Ключевые слова:** переломы челюстей, височно-нижнечелюстные расстройства, электромиография.

UDC 616.716.4:615-008.6:616-031

# **Parameters of Electromyography in Patients with Fractures of Mandible of Different Localization with Dysfunction of the Temporomandibular Joint** **Skrypa O.**

**Abstract.** The analysis of electromyographic indicators is recommended for determining the degree of functional disorders of chewing muscles.

*The purpose of the study* was to analyze changes in adaptive processes of chewing muscles in patients with fractures of the mandible, depending on localization.

*Material and methods.* The functional state of chewing muscles in patients with jaw fractures of different localization was determined by their bioelectric activity at the electromyographic complex "Neuro-EMG-Micro". Electromyography was performed on 24 subjects with single-function and 33 subjects with multifunctional temporomandibular disorder (major group) disorders, compared with values in 20 healthy subjects (comparative group). Index of deviation of the reduction function m. Masseter (Index of Ferrari) was determined by the formula:  $(MVC/RMC) \times 100\%$ . The results obtained are processed statistically.

*Results and discussion.* As a result of the conducted research it was established that in the comparative group the deviation index in the function of reduction of masticatory muscles was  $90.18 \pm 6.65\%$  on the left and  $89.20 \pm 6.94\%$  on the right. In patients with fractures of the mandible in the one-functional disorder of the lower jaw, the value of the analyzed parameter decreased to the left and varied from  $79.42 \pm 5.35\%$  for median fractures to  $78.87 \pm 5.41\%$  for fractures in the corner of mandible,  $p_2 < 0.05$ . The maximum decrease in the values of the index of deviation in the function of reduction of masticatory muscles was determined at traumatic lesions of the near the cervical area and it was  $72.62 \pm 5.91\%$ ,  $p_3 < 0.05$ . The dynamics of the values of this index for single-function disorders from the right was similar.

In persons with fractures of the mandible in multifunctional temporomandibular disorder disorders with median fractures, the value of the index of deviation of the function of reducing the masticatory muscles, both right and left, was equal to those given to persons in the comparative group. At the same time, in the analysis of index markings on the left side, it was found that for lateral fractures and with a fracture of the angle of the mandible the value of this parameter was 1.4 times lower with respect to data from persons in the comparative group,  $p < 0.05$ . In the localization of fractures of the mandible in the condyle and within the coronoid process, the index value was reduced by 1.5 and 1.6 times, before treatment by 0.01, and they differed in their statistical significance from the data of index evaluations in patients with medial fractures,  $p_1 < 0.05$ . A similar trend was observed in the study of index markers on the right side of this contingent of patients: with median fractures, the

value of the studied parameter decreased, but did not differ statistically significant from the data of persons in the comparative group,  $p < 0.05$ .

*Conclusions.* On the basis of a multi-parameter study m. masseter with surface electromyograms, it can be concluded that the combined pathology of the maxillofacial area causes dysfunction of the masticatory muscles, especially in patients with the location of fractures in the condyle and within the coronoid process, and causes the need for individualized therapeutic measures.

**Keywords:** jaw fractures, temporomandibular disorder, electromyography.

*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 27.05.2019 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

## ФІЗИЧНА ТЕРАПІЯ ТА ЕРГОТЕРАПІЯ

DOI: 10.26693/jmbs04.05.295

УДК 616.7:615.8

Федоренко С. М., Вітомський В. В., Лазарєва О. Б., Вітомська М. В.

### УПРАВЛІННЯ ТА МОТИВАЦІЯ ПАЦІЄНТА, ЯК ШЛЯХИ ПІДВИЩЕННЯ РЕЗУЛЬТАТИВНОСТІ ФІЗИЧНОЇ ТЕРАПІЇ ПРИ ОРТОПЕДИЧНИХ ПОРУШЕННЯХ

Національний університет фізичного виховання і спорту України, Київ, Україна

helenkaL972@gmail.com

Успіх у досягненні мети фізичної терапії залежить як від фізичного терапевта, так і від пацієнта. Особливості керування пацієнтом та взаємовідносинами з ним залежать від ряду факторів, зокрема від індивідуальних та професійно значущих якостей фізичного терапевта, психотипу пацієнта та особливостей сприйняття інформації.

Наголошено на тому, що не менш важливу роль у досягненні завдань фізичної терапії серед пацієнтів ортопедичного профілю грають мотивація та потреби пацієнтів, можливості підвищення мотивації. Визначено, що фізична терапія може задовольнити ряд потреб пацієнта, від фізіологічних до потреб у самореалізації. У роботі встановлено основні положення щодо керування та мотивації пацієнта при проведенні занять фізичною терапією залежно від особливостей сприйняття і обробки інформації. Зокрема висвітлено особливості у керуванні та передачі інформації при проведенні тренувань та ознайомленні з вправами для інтуїтивного, мислячого, сенсорного та емоційного типів. Розглянуто фактори, котрі можливо використовувати з метою управління пацієнтом для покращення якості роботи самого пацієнта над своїми проблемами, а саме емоції пацієнтів, уявлення пацієнта про самого себе (теорія «Я»), референтні групи. Зокрема емоції, чинять вплив на поведінку пацієнта, а також стимулюють чи пригнічують бажання працювати над своєю проблемою з опорно-руховим апаратом, формують асоціації. Позитивні емоції є прискорювачами опрацювання інформації і покращують якість виконання терапевтичних вправ пацієнтом. Сформовано положення про використання теорії «Я» та референтних груп у мотивації пацієнта.

Роль управління та мотивації у відносинах з пацієнтами, що проходять курс фізичної терапії, є важливою, оскільки від їх особливостей залежить можливість досягнення цілей.

**Ключові слова:** фізична терапія, реабілітаційний менеджмент, якість послуг.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Роботу виконано згідно плану НДР НУФВСУ на 2016–2020 рр. за темою: 4.2. «Організаційні та теоретико-методичні основи фізичної реабілітації осіб різних нозологічних, професійних та вікових груп», № державної реєстрації 0116U001609.

**Постановка наукової проблеми та аналіз наукових досліджень і публікацій.** Класична послідовність реалізації функцій управління та менеджменту має вид «визначення цілі» – «планування» – «рішення» – «організація» – «мотивація» – «контроль» [21, 23]. Загалом ця послідовність відповідає складовим процесу фізичної терапії та системі управління.

Управління у відносинах з пацієнтами, що проходять курс фізичної терапії, займає дуже важливу роль, оскільки від його особливостей залежить постановка цілей і можливість їх досягнення, задоволеність пацієнтом від отриманих реабілітаційних послуг та суб'єктивна оцінка результату їх впливу на функціональний стан, якість життя.

Взаєморозуміння та комунікація фізичного терапевта з пацієнтами є дуже важливими факторами, що впливають на результативність роботи. За достатнього рівня комунікації довіра пацієнта до фахівця зростає, а з часом формується особливий вид взаємодії та відносин – терапевтичний альянс.

Наразі докази значущості та необхідності такого альянсу у досягненні позитивного результату накопичуються [11, 13, 22]. Проте вже є результати, корті свідчать про те, що для осіб, які беруть участь у фізичній терапії при хронічному болю у опорно-руховому апараті, наявність гарного терапевтичного альянсу (фізичний терапевт - пацієнт) може поліпшити результати втручання. Для того, щоб полегшити формування міцного терапевтичного альянсу, фізичні терапевти повинні розуміти фактори, які позитивно і негативно впливають на відносини. Дослідження показують, що визначення терапевтичного альянсу залишається незмінним, оскільки переходить до традиційних установок у сфері фізичної терапії [11].

Також у зарубіжній науковій літературі підіймаються питання мотивації пацієнта та її ролі у дотриманні призначень.

У роботі Middleton A. [17] розглянуто питання щодо прямого та непрямого впливу на дотримання та комплаєнс пацієнта, включаючи вивчення впливу консультування, болю, ставлення пацієнтів та переконань, самоефективності, локусу контролю, стадії змін та психосоціальних проблем. З цього огляду було зрозуміло, що дотримання пацієнтом рекомендацій щодо фізичної терапії не можна просто вигадувати, передбачати чи припускати.

Ефективність мотиваційних впливів на хворих з хронічними та рецидивними болями в попереку, котрі отримували фізичну терапію, досліджувалася у роботі Friedrich M. та співавторів [17]. Самі мотиваційні заходи проводилися п'ять разів, а фізична терапія десять. Автори відзначили користь від впровадження заходів для мотивації. Зокрема, через чотири та 12 місяців після початку дослідження спостерігалася значна відмінність на користь мотиваційної групи щодо оцінки інвалідності та інтенсивності болю [2].

Окрім того зарубіжні дослідники відзначають, що емоційні аспекти у взаємодії між особами, які отримують фізичну терапію, та їх терапевтами, які надають їм послуги з фізичної терапії, є сферою зростаючого інтересу в останні десятиліття. Було

визнано важливим виявляти і висловлювати емоції фізичним терапевтом, а також визначати емоції у пацієнтів і допомогти пацієнтам висловити емоції. Дослідниками виділено такі ключові теми у цьому аспекті: емоції як основа взаємодії; виявлення і використання власних емоцій фізичного терапевта; відокремлення власних емоцій від емоцій пацієнта; мотиваційні сили та емоції; мова тіла, емоції та емоційна обізнаність у пацієнтів [4].

З урахуванням наявних даних закордонних дослідників, необхідним є введення у систему фізичної терапії методів управління та мотивації пацієнта.

**Мета дослідження** – визначити основні підходи у управлінні та мотивації пацієнта для підвищення результативності фізичної терапії при ортопедичних порушеннях.

**Методи дослідження:** теоретичний аналіз та узагальнення літературних джерел, аналіз документальних матеріалів, метод систематизації наукової інформації.

**Результати дослідження та їх обговорення.** Таким чином успіх у досягненні мети фізичної терапії, особливості керування пацієнтом та взаємодіями з ним будуть залежати як від фізичного терапевта так і від пацієнта (**рис. 1**).

Ряд особливостей було розглянуто нами у нещодавній роботі «Врахування особливостей сторін взаємовідносин «фізичний терапевт - пацієнт» як фактор підвищення якості послуг у системі фізичної терапії хворих ортопедичного профілю». Наразі звернемо увагу на ті аспекти управління та мотивації, котрі залишилися без уваги.

Згідно класифікації, яка ґрунтується на ознаці особливості сприйняття і обробки інформації виділяють наступні типи [9, 10, 14, 18]:

1) інтуїтивний — приймає рішення при малому обсязі інформації; спирається на відчуття; сприймає образи, символи; рішення відчуває, але не може його раціонально обґрунтувати;

2) мислячий — схильний до аналізу, синтезу і узагальнення; рішення приймає спираючись на інформацію;

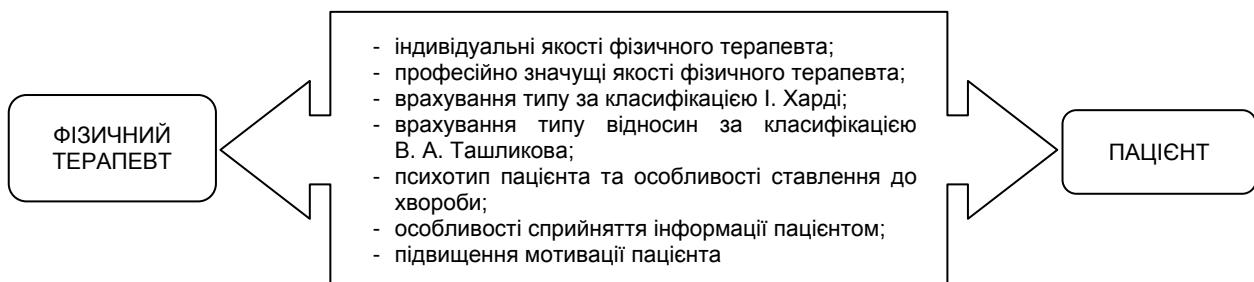


**Рис. 1.** Ключові аспекти у керуванні взаємовідносинами та комунікацією між фізичним терапевтом та пацієнтом

3) сенсорний — орієнтується на відчуття, що виникають в результаті дії на органи чуття: дотик, температурні смакові, нюхові, зорові, слухові відчуття;

4) емоційний — орієнтується на почуття (ставлення до потреб, задоволення або незадоволення яких обумовлює позитивні або негативні емоції) та емоції (активна форма переживання певного епізоду життя).

Так, з урахуванням особливостей сприйняття і обробки інформації, у керуванні та мотивації пацієнта при проведенні занять фізичною терапією слід дотримуватися наступних положень:

- для інтуїтивного типу слід не обмежуватися малим об'ємом інформації та наполягати на необхідності розуміння усіх необхідних методичних особливостей виконання терапевтичних вправ; не поспішати при виконанні вправ та дотримуватись параметрів амплітуди; при поясненні виконання вправ та керуванні виконанням (швидкість, темп, амплітуда, дихання) використовувати образи та порівняння для кращого сприйняття;
- для мислячого типу необхідним є наявність чітких параметрів виконання терапевтичних вправ (вихідне положення, кінцеве положення, типові помилки у виконанні), інформація щодо пояснення дії обраних вправ та критеріїв дозування;
- для сенсорного типу слід збільшити кількість каналів відчуттів при поясненні вправ – максимально повно створити візуальну модель вправи за допомогою детальної демонстрації з акцентом на ключових моментах; при першому виконанні вправи слід використати супроводжуючі рухи, тримаючи пацієнта, наприклад, за суглоб чи притримуючи за частину тіла; також необхідно запитати про наявність визначених відчуттів (розтягу м'язу, обмеження амплітуди руху, свободи руху у суглобі);
- для емоційного типу необхідно створити пробудження позитивних відчуттів та формування позитивних асоціацій – слідкувати за наявністю та динамікою почуттів втомі, болю у м'язах; виконання вправ та оцінка їх результативності має обов'язково носити позитивний компонент; на початку та впродовж заняття можна розповісти декілька коротких веселих історій для формування позитивних асоціацій.

Проте, хоч ці підходи виокремлені для типів сприйняття інформації, але дуже часто необхідне їх комплексне застосування, що пояснюється поєднанням у особистості декількох типів з домінуванням певного типу.

Разом зі згаданими факторами, котрі визначають особливості відносин між фахівцем та пацієнтом, не менш важливу роль у досягненні завдань фізичної терапії серед пацієнтів ортопедичного

профілю грає мотивація пацієнтів та можливості її підвищення.

Для повного розуміння особливостей мотивації, слід згадати про потреби, котрі може задовольняти фізична терапія серед осіб з ортопедичними патологіями. Так відповідно до однієї з найбільш поширеної класифікації потреб, можна стверджувати, що фізична терапія прямо чи опосередковано сприяє задоволенню:

- потреб у самореалізації (наприклад, при травмах опорно-рухового апарату відновлює працездатність, можливість подорожувати, займатися спортом);
- потреб у повазі (наприклад, якщо підтримання статусу та престижу людини вимагає наявності можливості самостійно і вільно пересуватись, використовувати повну амплітуду рухів у плечовому суглобі; якщо знижується рівень самоповаги від неможливості виконувати певну соціальну роль);
- соціальних потреб (наприклад, вплив на можливість брати участь у діяльності певної соціальної групи та підвищення соціальних зв'язків, котрі були погіршені через рухові обмеження);
- потреб у безпеці (наприклад, зниження відчуття страху можливості втратити рівновагу після травм нижніх кінцівок);
- фізіологічні потреби (наприклад, при порушеннях ортопедичного профілю, що знижують можливості людини працювати на роботі, котра кращим чином може забезпечувати її матеріально та, відповідно, кращим чином задовольняти потреби у їжі, житлі, фізична терапія може як сприяти підтриманню необхідного для даної роботи стану рухового апарату, так і покращувати його; з іншої сторони, фізична терапія, наприклад, може повернути чи прискорити повернення рухових можливостей необхідних для самостійного відвідання магазину та більш легкого чи швидкого приготування їжі).

Окрім того слід зауважити, що фізична терапія має можливості сприяти задоволенню утилітарних та гедонічних потреб.

До факторів, котрі можливо використовувати з метою управління пацієнтом для покращення якості роботи самого пацієнта над своїми проблемами, є впливи, котрі чинять мотивуючий вплив на пацієнта. Зокрема, до таких можна віднести: емоції пацієнтів, уявлення пацієнта про самого себе (теорія «Я»), референтні групи.

Так емоції досить сильно впливають на поведінку, зокрема й у сфері фізичної терапії.

Виділяють наступні рівні емоцій [18]:

- азарт — емоційне збудження, пов'язане з відчуттям ризику. Мислення в цей час стає некритичним;
- настрій — емоційний стан, що надає забарвлення поведінці особи протягом певного проміжку часу;



- афект – динамічний короточасний психічний стан, який характеризується втратою самовладання, контролю над діями.

Емоції суттєво чинять вплив на поведінку пацієнта, а також стимулюють чи пригнічують бажання працювати над своєю проблемою з опорно-руховим апаратом.

Позитивні емоції є прискорювачами опрацювання інформації і покращують якість виконання терапевтичних вправ пацієнтом. Окрім того вони допомагають згадувати завдання, котрі виконувалися, наприклад, на попередньому тренуванні і співпадали з цими емоціями, формують асоціації, активізують спонукання до продуктивної роботи на заняттях фізичною терапією.

Емоції можуть викликатися як подіями зовнішнього середовища, так і внутрішніми процесами [18], тому важливо використовувати з метою формування настрою музику та гумор.

Так для формування настрою та асоціацій фізичному терапевту слід сприяти виникненню чи актуалізації позитивних емоцій. Наприклад:

- радість – від проведених занять та зустрічі з фізичним терапевтом (як особистістю також); від розширення своїх функціональних можливостей;
- щастя – від отриманих відчуттів при проведенні занять та процедур;
- захоплення – від нових відчуттів власного тіла на занятті та після; від усвідомлення своїх дійсних рухових можливостей, котрі часто можуть; від
- тріумфу – від можливості виконати завдання чи терапевтичну вправу, котру до цього не вдавалося виконати;
- піднесеність – за рахунок позитивної динаміки у стані та самопочутті;
- похваллення – від виконання терапевтичних вправ, а також емоційної розрядки, зміни виду діяльності;
- умиротворення та звільнення – від зменшення больових відчуттів та дискомфорту, від емоційної розрядки за рахунок переключення від буденних справ;
- інтересу та зацікавленості – до нових терапевтичних вправ, варіацій вже освоєних, до особистості самого фахівця;
- гордість – за свої перемоги у роботі над собою та своїм здоров'ям.

Важливим та корисним у керуванні мотивацією пацієнта є використання уявлення пацієнта про самого себе — уявлення особи про себе, образ власного «Я».

Американський психолог Карл Роджерс запропонував теорію, яку він назвав теорія «Я». Її сутність полягає у наступному: кожна особа має творчий потенціал для зростання і самовдосконалення, але негативний вплив соціальних інститутів може

перешкодити самореалізації. Концепція теорії «Я» полягає у тому, що особиста відповідальність за власне життя дозволяє реалізувати цей творчий потенціал. Тільки сама особистість шляхом збагачення «внутрішнього світу», накопичення життєвого досвіду зможе звільнитися від «підпорядкування інститутам та догмам авторитету». Усвідомлення свого «Я» починається в дитинстві і змінюється протягом життя [6, 7, 18, 20].

Таким чином, між використанням творчого потенціалу для зростання, самовдосконалення та фізичною терапією, як, наприклад, процесом покращення та відновлення функцій (вдосконалення порівняно з вихідним рівнем), процесом пізнання можливостей свого тіла при певному порушенні опорно-рухового апарату, необхідно провести асоціативний зв'язок для пацієнта. Для цього необхідно більш детально розглянути теоретичні основи цієї теорії.

Система «образу Я» складається із наступних підсистем [18, 20]:

- реальний «образ Я» – якою особа бачить себе;
- ідеальний «образ Я» – якою особа бажає себе бачити;
- соціальний «образ Я» – якою, на думку особи, її бачить оточення;
- ідеальний соціальний «образ Я» – якою особа хотіла б, щоб її бачили.

При різних обставинах та ситуаціях на поведінку споживача, у нашому випадку споживача послуг фізичної терапії, впливають різні «образи Я». Більшою мірою, використання цієї концепції є можливим у мотивуванні пацієнтів до початку занять фізичною терапією та підтриманні мотивації продовжувати роботу над собою засобами фізичної терапії, не дивлячись на можливі негативні відчуття пацієнта чи дискомфорт. Тобто цей образ може стати у нагоді у тій ситуації, коли пацієнт намагається перетворити реальний образ в ідеальний за рахунок ліквідації хронічних болів та підвищення працездатності, відновлення втрачених та знижених функцій, підвищення якості життя. Відповідно фізичний терапевт буде впливати на досягнення ідеальних образів.

Окрім того, вектор від реального «образу Я» до ідеального є лейтмотивом рекламних кампаній [18], котрі спрямовані на спонукання людей до певних вчинків та підвищення мотивації до них. Аналогічний механізм необхідно використовувати у фізичній терапії для кращого управління пацієнтом та спрямування його до визначених дій.

Зокрема у фізичній терапії для мотивації пацієнтів до занять та роботою над наявними проблемами слід прагнути формувати образ процедур фізичної терапії, котрі будуть спрямовані на досягнення

відповідних ідеальних «образів Я» наявних та цільових пацієнтів.

Так, процедури фізичної терапії, як товар, мають підтверджувати очікуваний «образ Я» на основі зв'язаних з ними асоціацій. Наприклад, за рахунок надання відповідних епітетів та якостей - «здоровий», «активний», «сильний», «висока якість життя».

У літературі відзначають, що досягнення відповідності ідеальному «образу Я» формує самоповагу споживача. Відповідно рекламування самоповаги може змінити відношення до товару на основі стимулювання позитивних емоцій споживача [18]. З цією метою можливим є використання стратегії, котра спрямована на зачеплення самоповаги споживача та показом взаємозв'язку з товаром, котрий має змогу допомогти у наявній ситуації. У нашому випадку споживачем є пацієнт, товар – послуги фізичної терапії, наявна ситуація – біль у шиї, зниження рівня функціонування чи самообслуговування після травм. Зачеплення самоповаги повинно мати лояльний вигляд: «ви не можете собі дозволити жити з болем», «вам необхідно підвищити рівень функціонування, адже ви ще маєте виконувати активну роль у вашій сім'ї та суспільстві».

На рівень мотивації пацієнта впливають також й референтні групи, думку чи бажання котрих можна також згадувати при використанні теорії «Я» та стратегії, котра спрямована на зачеплення самоповаги (інформація для пацієнта у вигляді «ми не можемо собі дозволити розчарувати наших близьких»).

Референтні групи, сім'я, ролі і статуси є соціальними чинниками, що впливають на поведінку пацієнта.

Референтні групи – це групи, що прямо, тобто при особистому контакті, або опосередковано впливають на поведінку споживача [12, 18].

З метою покращення якості процесу фізичної терапії, якості роботи пацієнта, прислухання до порад та зауважень, гарного виконання визначеного комплексу вправ вдома важливим є виявлення найбільш впливовішої референтної групи. Бажано, щоб взаємодія з членами цієї референтної групи носила постійний характер та чинила як нормативний вплив, так і ціннісно-орієнтований та інформаційний вплив, а сам пацієнт бажав до неї належати та, можливо, виконувати у ній певну роль. Заняття фізичною терапією слід асоціювати з нормами, котрі виставляє референтна група (наприклад, робочий колектив – мати гарну працездатність; члени спортивного клубу – мати високу фізичну підготовленість для можливості брати участь у тренуваннях, походах та інших колективних заходах), з цінностями наявними у референтній групі («головне

здоров'я»), з інформацією, що надходить з референтної групи.

Наступним аспектом в управлінні якістю роботи та стимулюванням пацієнта є сім'я та наголошення на необхідності підтримання своєї ролі в ній, виконанні функцій.

Сім'я – це соціальна група, яка складається з чоловіка та жінки, які зазвичай перебувають у шлюбі, їх дітей та інших осіб, поєднаних родинними зв'язками з подружжям і здійснює життєдіяльність на основі спільного економічного, побутового, морально-психологічного укладу взаємної відповідальності виховання дітей [1, 15, 18].

Життєдіяльність сім'ї реалізується через основні її функції [1, 8, 15, 18]:

- матеріально-економічну (бюджет сім'ї організація споживчої діяльності);
- участь у суспільному виробництві (набуття професії відновлення втрачених на виробництві сил);
- житлово-побутову (забезпеченість житлом, ведення домашнього господарства, організація побуту);
- репродуктивну (продовження людського роду);
- комунікативну (створення сприятливого сімейного мікроклімату, внутрісімейне спілкування, взаємостосунки з мікро- та макросередовищем, контакт із засобами масової інформації літературою, мистецтвом);
- виховну (формування особистості дитини, передача їй соціального досвіду);
- релактивну (організація вільного часу та відпочинку).

Таким чином, враховуючи зазначені функції, можна відзначити можливість їх порушення при тій чи іншій патології опорно-рухового апарату, а також те, що вони більшою мірою на лежать до активності та участі людини. Відповідно для певної кількості пацієнтів, котрі мають активну сімейну роль та бажання її повернути чи покращити, постановка цілей та завдань фізичної терапії у напрямку відновлення активності та участі у розрізі сім'ї є важливим фактором управління процесом фізичної терапії.

**Обговорення отриманих результатів.** Фізична терапія є однією з основних медичних професій, які займаються реабілітацією, допомагаючи пацієнтам брати активну участь у їхньому поверненні до функціонування. Роль фізичного терапевта стає більш складною, коли очікування пацієнтів, а також очікування їхніх медичних працівників, є значно нижчими, ніж очікування фізіотерапевта; також важче, коли пацієнти сприймають всі свої симптоми і труднощі як прояви значної патології. Застосування психологічних моделей і принципів є набагато більшим ніж «здоровий глузд», і може усунути наявні прогалини, зрозуміти важливі умови для

пацієнтів і забезпечити можливості для змін і покращення функцій [5].

Фізична неактивність і неприхильність до фізичної терапії є загальними проблемами. Фізичні терапевти як промоутери, профілактики та реабілітатори ідеально підходять для впливу на поведінку щодо фізичної активності. Наявність знань і навичок для полегшення цієї зміни поведінки, сприяння дотриманню та збільшенню прихильності до фізичної терапії слід розглядати як клінічну компетентність фізичних терапевтів [16].

Дотримання рекомендацій та виконання клієнтом вправ, призначених фізичним терапевтом, є дуже важливим для успішних результатів лікування. На жаль, багато клієнтів борються з такою лояльністю, і тому бажані дієві та ефективні мотиваційні заходи [19].

У роботі McGrane N. та співавторів [16]. розглянуто чотири психологічні стратегії (теорія самовизначення, соціальна когнітивна теорія, когнітивно-поведінкова терапія та мотиваційне інтерв'ю) які, як було показано, позитивно впливають на поведінку пацієнтів, що отримують фізичну терапію. Автори обговорюють витоки і теоретичні моделі всіх чотирьох стратегій і наводять приклад втручання на основі кожної моделі з літератури. Демонструється як фізіотерапевти можуть використовувати кожен з цих методів для своєї практики. Обговорюються подібності між усіма чотирма [16].

Дослідники рекомендують, щоб дослідження щодо керування змінами та мотивації пацієнта розширили сферу застосування прогностичних змінних з соціальною конструкцією, збільшили тривалість проспективних оцінок, включили великі та різноманітніші зразки та зосередилися на інноваційних естетичних та афективних стратегіях втручання [19].

Враховуючи, що у нашій роботі згадувалися емоції, як мотивуючий фактор, відзначимо думку Gard G. та Gyllensten A. L. [3] щодо них. Дослідники

відзначають, що емоції є важливою темою, але не часто вивчаються у фізичній терапії. Виявлення і висловлення емоцій можна розглядати як необхідну умову емоційного інтелекту, здатності надзвичайно необхідної в лікувальних ситуаціях у фізичній терапії. У психології існує традиція, а також визнаний факт, що ідентифікація і вираження емоцій важливі для хороших клінічних результатів. Дослідження показали, що фізичні терапевти усвідомлюють основні емоції в ситуаціях лікування, але часто реагують переважно на інтелектуальному рівні. Навички та усвідомлення у виявленні та вираженні емоцій у поєднанні з пізнавальними та навичками самоконтролю можуть бути ефективним способом поліпшення процесу клінічного мислення та результатів лікування у фізичній терапії. Виявлення та вираження емоцій в ситуаціях лікування може також збільшити позитивні результати лікування завдяки підвищенню прихильності до процесів перенесення та контрпереносу в ситуаціях лікування. Більше уваги можна приділяти виявленню та просуванню вербального вираження емоцій у ситуаціях лікування у практиці фізичної терапії [3].

Представлені у наших роботах підходи, щодо керування та мотивації пацієнта є доповненням та продовженням проблеми менеджменту пацієнта у сфері фізичної терапії, як однієї з частин системи фізичної терапії.

**Висновки.** Досягнення мети фізичної терапії є можливим при якісній роботі як фізичного терапевта, так пацієнта. З метою вчасного досягнення запланованих цілей фізичної терапії слід використовувати управління та мотивацію під час роботи з пацієнтами, котрі проходять курс фізичної терапії ортопедичної спрямованості.

**Перспективи подальших досліджень** у даному напрямку полягають у дослідженні підходів управління та мотивуючих впливів на результативність фізичної терапії осіб з порушеннями опорно-рухового апарату.

## References

1. Bulenko TV. Tendentsii rozvytku ukrainskoi simi ta yii problemy na suchasnomu etapi. *Zbirnyk naukovykh prats Instytutu psykholohii im HS Kostiuka APN Ukrainy*. 2001; III(4): 20-4. [Ukrainian]
2. Friedrich M, Gittler G, Halberstadt Y, Cermak T, Heiller I. Combined exercise and motivation program: effect on the compliance and level of disability of patients with chronic low back pain: a randomized controlled trial. *Archives of physical medicine and rehabilitation*. 1998; 79(5): 475-87. PMID: 9596385. doi: 10.1016/S0003-9993(98)90059-4
3. Gard G, Gyllensten AL. The importance of emotions in physiotherapeutic practice. *Physical Therapy Reviews*. 2000; 5(3): 155-60. doi: 10.1179/ptr.2000.5.3.155
4. Gard G, Lundvik Gyllensten A. Are emotions important for good interaction in treatment situations? *Physiotherapy Theory and Practice*. 2004; 20(2): 107-19. doi: 10.1080/09593980490452995
5. Harding V, Williams AC. Applying psychology to enhance physiotherapy outcome. *Physiotherapy Theory and Practice*. 1995; 11(3): 129-32. Doi: 10.3109/09593989509022410
6. Humeniuk OYe. *Psykhologhiia Ya-kontseptsii: Navchalnyi posibnyk*. Ternopil: «Ekonomichna dumka»; 2004. 310 p. [Ukrainian]

7. Humeniuk OYe. Ya-kontseptsiiia u plyni sotsialnoho dovkillia. *Psykhologhiia i suspilstvo*. 2004; 2: 125-43. [Ukrainian]
8. Iablonska TM. Aktualni problemy doslidzhen suchasnoi simi v Ukraini. *Ukrainskyi sotsium*. 2004; 2: 80-4. [Ukrainian]
9. Jung CG. *Psychological types*. Princeton, New Jersey: «Princeton University Press»; 1971. 651 p.
10. Kahanets IV. *Psykhologichni aspekty v menedzhment: typolohiia Yunha, sotsionika, psykhoinformatyka*. Kyiv–Ternopil: «Mandrivets – Port-Royal»; 1997. 204 p. [Ukrainian]
11. Kinney M, Seider J, Beaty AF, Coughlin K, Dyal M, Clewley D. The impact of therapeutic alliance in physical therapy for chronic musculoskeletal pain: A systematic review of the literature. *Physiother Theory Pract*. 2018; 28: 1-13. PMID: 30265840. DOI: 10.1080/09593985.2018.1516015
12. Kuzmenko TM. Sutnisni kharakterystyky ta klasyfikatsiia sotsialnykh hrup: referentna hrupa: vydy ta funktsii. *Aktualni problemy sotsiolohii, psykhologhii, pedahohiky*. 2013; 18: 64-77. [Ukrainian]
13. Lawford BJ, Bennell KL, Campbell PK, Kasza J, Hinman RS. Therapeutic alliance between physiotherapists and patients with knee osteoarthritis consulting via telephone: a longitudinal study. *Osteoarthritis and Cartilage*. 2019; 27 (Suppl): S303–4. doi: 10.1016/j.joca.2019.02.699
14. Loznyiisia VS. *Psykhologhiia menedzhmentu: Navch posibnyk*. Kyiv: TOV "UVPK "EksOb"; 2000. 512 p. [Ukrainian]
15. Markova MV, Vetryla TH. Zahalni pohliad na problemu formuvannia ta funktsionuvannia simi. *Ukrainskyi visnyk psykhonevrolohii*. 2009; 17(1): 89-92. [Ukrainian]
16. McGrane N, Cusack T, O'Donoghue G, Stokes E. Motivational strategies for physiotherapists. *Physical therapy reviews*. 2014; 19(2): 136-42. doi: 10.1179/1743288X13Y.0000000117
17. Middleton A. Chronic low back pain: patient compliance with physiotherapy advice and exercise, perceived barriers and motivation. *Physical Therapy Reviews*. 2004; 9(3): 153-60. DOI: 10.1179/108331904225006312
18. Oklander MA, Zharska IO. *Povedinka spozhyvacha*. Kyiv: «Tsentr uchbovoi literatury»; 2014. 208 p. [Ukrainian]
19. Rhodes RE, Fiala B. Building motivation and sustainability into the prescription and recommendations for physical activity and exercise therapy: the evidence. *Physiotherapy theory and practice*. 2009; 25(5-6): 424-41. PMID: 19842866. doi: 10.1080/09593980902835344
20. Rodzhers KR. *Vzgliad na psihoterapiju. Stanovlenie cheloveka*. M: "Progress", "Univers"; 1994. 480 p. [Russian]
21. Shatun VT. *Osnovy menedzhmentu: Navchalnyi posibnyk*. Mykolaiv: «Vyd-vo MDHU im. Petra Mohyly»; 2006. 376 p. [Ukrainian]
22. Taccolini Manzoni AC, Bastos de Oliveira NT, Nunes Cabral CM, Aquaroni Ricci N. The role of the therapeutic alliance on pain relief in musculoskeletal rehabilitation: A systematic review. *Physiotherapy theory and practice*. 2018; 34 (12): 901-15. PMID: 29400593. DOI: 10.1080/09593985.2018.1431343
23. Vesnin VR. *Menedzhment: uchebnik*. M: «TK Velbi, Prospekt»; 2006. 504 p. [Russian]

УДК 616.7:615.8

# УПРАВЛЕНИЕ И МОТИВАЦИЯ ПАЦИЕНТА, КАК ПУТИ ПОВЫШЕНИЯ РЕЗУЛЬТАТИВНОСТИ ФИЗИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ ПРИ ОРТОПЕДИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЯХ

**Федоренко С. Н., Витомский В. В., Лазарева Е. Б., Витомская М. В.**

**Резюме.** Успех в достижении цели физической терапии зависит как от физического терапевта, так и от пациента. Особенности управления пациентом и взаимоотношениями с ним зависят от ряда факторов, в частности от индивидуальных и профессионально значимых качеств физического терапевта, психотипа пациента и особенностей восприятия информации.

В работе установлены основные положения по управлению и мотивации пациента при проведении занятий физической терапией в зависимости от особенностей восприятия и обработки информации. В частности освещены особенности в управлении и передачи информации при проведении тренировок и ознакомлении с упражнениями для интуитивного, мыслящего, сенсорного и эмоционального типов.

Отмечено, что не менее важную роль в достижении задач физической терапии среди пациентов ортопедического профиля играют мотивация и потребности пациентов, возможности повышения мотивации. Определено, что физическая терапия может удовлетворить ряд потребностей пациента, от физиологических до потребностей в самореализации.

Рассмотрены факторы, которые можно использовать в целях управления пациентом для улучшения качества работы самого пациента над своими проблемами, а именно эмоции пациентов, представление пациента о самом себе (теория «Я»), референтные группы.

В частности эмоции, оказывают влияние на поведение пациента, а также стимулируют или подавляют желание работать над своей проблемой с опорно-двигательным аппаратом, формируют ассоциации. Положительные эмоции являются ускорителями обработки информации и улучшают качество выполнения терапевтических упражнений пациентом. Сформированы положения об использовании теории «Я» и референтных групп в мотивации пациента.



Роль управления и мотивации в отношениях с пациентами, проходящими курс физической терапии, является важной, поскольку от их особенностей зависит возможность достижения целей.

**Ключевые слова:** физическая терапия, реабилитационный менеджмент, качество услуг.

UDC 616.7:615.8

**Management and Motivation of Patients as a Way of Increasing the Efficiency of Physical Therapy in Orthopedic Disorders**

**Fedorenko S., Vitomskyi V., Lazarieta O., Vitomska M.**

**Abstract.** Success in achieving the goal of physical therapy depends on both the physical therapist and the patient. The features of patient management and relationship with him/her depend on a number of factors, including the individual and professionally relevant qualities of a physical therapist, patient's psychotype and the peculiarities of information perception.

*The purpose of the study* was to define the main approaches in the management and motivation of a patient to improve the effectiveness of physical therapy in orthopedic disorders.

*Material and methods.* In our study we used the theoretical analysis and generalization of literary sources, analysis of documentary materials, and the method of systematization of scientific information.

*Results and discussion.* The paper establishes the main provisions for the management and motivation of patients during physical therapy sessions, depending on the peculiarities of the perception and processing of information. In particular, the peculiarities in managing and transmitting information during training and familiarization with exercises for intuitive, thinking, sensory and emotional types are highlighted. It is emphasized that the motivation and needs of patients, the possibility of increasing motivation play an important role in the achievement of the tasks of physical therapy among orthopedic patients. It is well known that physical therapy can meet a number of patient's needs, from physiological to self-realization needs. The factors that can be used to control a patient to improve the quality of the patient's own work on their problems are considered. In particular, emotions affect the behavior of the patient, as well as stimulate or suppress the desire to work on their problem with the locomotor apparatus, forming associations. Positive emotions are accelerators in the processing of information and improve the quality of the patient's therapeutic exercises. We formed the use of the "I" theory in the course of treatment. To a greater extent, the use of this concept is possible in motivating patients prior to starting classes and maintaining motivation during the program of physical therapy, when the patient is trying to transform the real image into an ideal by eliminating chronic pain and increasing the capacity for work, restoring lost and reduced functions, and improving the quality of life. Accordingly, the physical therapist will influence the achievement of ideal images. Reference groups, families, roles, and statuses are social factors that influence the behavior of the patient. It is important to identify the most influential reference group, and the patient himself/herself wanted to belong to it and to play a part in it.

*Conclusion.* The role of management and motivation in relation to patients undergoing physical therapy is important, as the ability to achieve goals depends on their peculiarities.

**Keywords:** physical therapy, rehabilitation management, quality of service.

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

Стаття надійшла 14.06.2019 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування



## ПОГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ

DOI: 10.26693/jmbs04.05.303

УДК 616-006-052-039.75:612.821

Неффа М. Ю.

### ПСИХОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ НА ЭТАПЕ ПАЛЛИАТИВНОЙ И ХОСПИСНОЙ ПОМОЩИ

Областной клинический специализированный диспансер радиационной защиты населения,  
Харьков, Украина

marinaneffa@gmail.com

В основе паллиативной медицины лежит забота о субъективном состоянии пациента; уход за ним; возможность взять под контроль все симптомы его болезни и в первую очередь боль. Принципы паллиативной медицины нацелены на поддержание качества жизни. При этом цель на излечение больного отсутствует. Философия хосписной помощи базируется на понимании и принятии смерти как естественного процесса, который нельзя ускорить, но в который можно войти, не теряя при этом уровня качества жизни. В статье особо отмечена специфика паллиативной помощи, которая требует синтеза навыков различных медицинских специальностей. Поэтому появление сегодня специалистов паллиативной медицины, а также, как таковой самой специальности является одним из позитивных моментов в онкологической практике. Основные проблемы для онкологического пациента в терминальной стадии заболевания начинаются на этапе перехода от специализированной помощи к паллиативной. Тем более что представление о болезни не всегда соответствует реальности, так как сами врачи в известной степени не всегда дают полноценную информацию и соответственно со стороны родственников она тоже путанная и щадящая. В конечном итоге, лишь малая часть пациентов способны реально и полностью оценивать ситуацию, которая касается как течения заболевания, так и его дальнейших перспектив. Необратимость приближения конца порождает массу психологических реакций. Одним из основных негативных факторов на этом этапе жизни для пациента оказывается невозможность продолжения наблюдения и лечения у его онколога; необхо-

димость поиска другого врача и в конечном итоге осознание необходимости получения медицинской помощи в единственно возможном для него месте – паллиативном или хосписном отделении. При этом предназначение паллиативной медицины не ограничивается оказанием только симптоматической помощи. В онкологии существуют понятия паллиативного лучевого и лекарственного лечения, которые, к сожалению, не проводятся в современных паллиативных отделениях и хосписах. Автором высказывается как одно из перспективных направлений помощи больным терминальными стадиями злокачественных заболеваний, создание на базе существующих онкологических учреждений отделений паллиативной помощи и хосписов. В статье рассмотрены принципы оказания помощи онкологическим больным в отделениях паллиативной медицины; принципы построения взаимоотношений в них между медицинским персоналом, пациентом и его родственниками. Детально прослежены этапы изменения психологических реакций больных с момента поступления в отделение и в процессе пребывания в нём. Убедительно доказана необходимость развития, усовершенствования и дальнейшего внедрения в практическую медицинскую отделений паллиативной помощи и хосписов, в частности, для поддержания достаточного уровня качества жизни больных со злокачественными новообразованиями.

**Ключевые слова:** онкологический больной, паллиативная помощь, хоспис, качество жизни.

**Введение.** Паллиативная медицина, на принципах которой построен хоспис, приходит на смену

радикальной с того момента, когда все средства использованы, а эффекта нет и перед больным встаёт перспектива смерти. В основе паллиативной медицины лежит забота о субъективном состоянии пациента; уход за ним; возможность взять под контроль все симптомы его болезни и в первую очередь боль, какой бы не была её причина [1]. Принципы паллиативной медицины нацелены на поддержание качества жизни. При этом цель на излечение больного отсутствует. Философия хосписной службы включает в себя следующие положения: смерть – естественный процесс, который, как и рождение, нельзя ни ускорять, ни тормозить; паллиативный подход создаёт условия не для лёгкой смерти, а для обеспечения качественной жизни до конца; качество жизни обеспечивается умелым проведением контроля симптоматики заболевания [2, 3].

Несмотря на всё возрастающие возможности современной онкологии, более половины больных злокачественными опухолями обречены погибнуть от прогрессирования заболевания. При этом если спросить онкологов о том, что является самым неприятным моментом в их повседневной практике, то ответ будет однозначный: необходимость оказывать помощь пациентам в терминальных стадиях заболевания, общаться с родственниками и оказывать им психологическую поддержку. Казалось бы, что естественное течение злокачественного процесса подразумевает неотвратимость перехода для большинства больных в терминальную стадию. Этот период времени, который является самым трудным как для пациента, так и для членов его семьи, теоретически должен находиться под пристальным вниманием онколога, который до этого момента был ответственен за проводимое специальное противоопухолевое лечение. В реальности же дело обстоит совершенно иначе. Именно в этот момент онкологи предпочитают удалиться со сцены, оставив больного наедине с пониманием своей обречённости и необходимостью поиска нового лечащего врача.

К сожалению, большинство онкологов видят своей задачей высокотехнологичную хирургию, лучевую терапию, использующую новейшие технические возможности, и лекарственную терапию, которая включает в себя последние разработки ведущих фармакологических компаний мира. Конечно, в свои задачи они также включают предупреждение и лечение рецидивов опухоли, а также купирование побочных эффектов лекарственного лечения. При этом абсолютно не занимаются такими важными для онкологического больного проблемами, как проблема боли; нарушения питания; коррекция депрессивного синдрома; организация оказания

помощи онкологическим больным на дому; психотерапевтической поддержки пациента и его семьи и т.п. Много сил и времени онкологи тратят на то, чтобы объяснить пациенту с терминальной стадией заболевания или с его прогрессированием, что он не может уже получать лечение в привычной для него клинике. Не менее сложной проблемой для практических онкологов являются и родственники пациента, которые в большинстве случаев, видя в хирургии полное излечение, не могут понять, почему больной, перенесший операцию, оказывается не здоровым. Именно поэтому практикующие онкологи «вздыхают с облегчением», когда пациент исчезает из их поля зрения.

И вот тут необходимо отметить большую роль специалистам паллиативной медицины за то, что они не оставляют онкологических больных с терминальной стадией заболевания и оказывают им необходимую медицинскую помощь в максимально возможном объеме. Это тем более актуально в связи с тем, что врачи-онкологи не имеют возможности осваивать смежные специальности, а паллиативная помощь требует синтеза навыков различных медицинских специальностей [4]. Поэтому появление специалистов паллиативной медицины, а также как самой специальности таковой является позитивным моментом в сложившейся ситуации.

**Цель исследования** – изучение изменений психологических реакций онкологических больных в терминальных стадиях опухолевого процесса.

**Материалы и методы исследования.** Психологические реакции больных со злокачественными новообразованиями на этапе оказания им паллиативной или хосписной помощи.

**Обзор и обсуждение.** Вероятнее всего, на этапе перехода от специализированной помощи к паллиативной основной проблемой для пациента становится его заболевание, которое своей необратимостью порождает массу психологических реакций [5]. Тем более что представление о болезни не всегда соответствует реальности, так как сами врачи в известной степени не всегда дают полноценную информацию [6]. Путанная и щадящая информация со стороны родственников смешивается с памятными больному случаями из жизни его знакомых с подобным заболеванием. В конечном итоге лишь малая часть пациентов способны реально и полностью оценивать ситуацию, которая касается как течения заболевания, так и его дальнейших перспектив. Логика врача на этапах оказания уже паллиативной и хосписной помощи сталкивается с аффективной логикой пациента. Оптимистическая или депрессивная установка больного субъективизирует оценку ситуации в сознании пациента и то, что мы получаем при

общении с больным является результатом уже «кривой» логики [7].

Таким образом, переживания, которые мы видим уже на финальных стадиях болезни, порой не новы для пациента. Он же испытал многое, впервые столкнувшись с онкологическим учреждением, пройдя в нём этапы диагностики и лечения [8, 9]. Не говоря о том, что среди населения бытует понятие о «фатальности рака», и поэтому сам диагноз уже звучит как приговор смерти, без уточнения временных деталей. В результате у больных формируется целая серия психогенных реакций, в которых надежда и отчаяние сменяют друг друга, порождая то депрессию и апатию, то тревогу и эйфорию. В большинстве своём, как сам тип эмоциональных реакций, так и степень их выраженности зависят от психологического типа личности самого пациента. При этом лейтмотивом переживаний довольно часто звучит навязчивая идея обречённости, наступает завершающая стадия болезни и запускается целый комплекс чувств и мыслей, которые уже формировались ранее, но не имели конкретного подтверждения.

Наряду с этим имеется значительная часть больных, для которых «прозрение» наступает уже в хосписе или отделении паллиативной помощи. Для них проблема осложняется не только тем, что они впервые столкнулись с реальным диагнозом, но и реально осознали прогноз заболевания [10].

Тем не менее, психологический механизм восприятия негативной информации одинаков у всех категорий больных. Шоковая стадия, короткая и сильная, сменяется стадией отрицания, вытесняя ситуацию. Она свидетельствует о неготовности перенести удар и адаптироваться к стрессу [11]. Основная масса больных считает, что «врач ошибается, что надо перепроверить, полученную информацию». В большом количестве случаев «перепроверка информации» приводит к тому, что время для проведения каких-либо лечебных мероприятий бывает безвозвратно упущено. Достаточно часто наряду с неприятием информации о болезни приходит надежда на «чудо», и пациент спешит к экстрасенсам, в церковь и др. Проходит время, и тревога, возникшая в момент шока, сменяется агрессией. В основе этой стадии восприятия болезни лежит всё тот же страх, но пережить его легче в активном состоянии, ища причину и виновных в случившемся. Эта фаза сменяется фазой депрессии. В этом состоянии пациент не только жалеет себя, впадая в тоску и отчаяние, но и ощущает вину перед родственниками, чью жизнь он нарушил заботой о себе. Ещё через какой-то промежуток времени наступает фаза принятия болезни, примирения со своей судьбой [12].

Нами описано лишь теоретическую, стандартную психологическую ситуацию, которая наблюдается у онкологических больных. Однако динамика реакций на заболевание и близящийся исход может быть достаточно разнообразным. Порой вслед за примирением с судьбой у больного может возникнуть жажда жизни. И он после того, как выговорили с ним все детали прогноза заболевания вплоть до желаемого погребения, возвращается к вам с вопросом о том, когда же начнётся его лечение. В этом случае позиция врача должна согласовываться с позицией пациента. Если ему нужна надежда, не надо отнимать её у него. Надо оставить пациента в той установке, в которой ему легче пребывать на данном этапе жизни [13].

Что касается информации о болезни, то здесь должен соблюдаться принцип правды, как бы она не была горька. Если пациент хочет знать, что с ним происходит, врач должен давать только правдивую информацию. Нужно отметить, что мы, говоря с больным, судим о нём со своих позиций здоровых людей. И очень часто инстинктивно проецируем на него свои страхи и представления. Принцип «страуса, прячущего голову в песок», далеко не идеальный и не единственный способ поведения. При этом надо исходить из того, что человек способен получать не только вербальную, но и трансситуационную информацию. Мы можем ориентироваться в мире, потому что слышим не только то, что нам говорят, но и как нам говорят. Трудно поверить, что человек умирая, остаётся в полном неведении о том, что с ним происходит. Нас можно обмануть лишь в том случае, если мы сами этого хотим. Но и в этой ситуации мы должны уважать выбор пациента. Таким образом, вопрос сводится к тому, как дать больному информацию, чтобы не слышать его внутреннюю психологическую защиту [14].

Зачастую внутренний мир пациента находится под прессингом родных, которые проецируя на больного свои страхи, заставляют его играть роль оптимиста, который упрямо дожидается завтрашнего улучшения и выздоровления. Поэтому с первых же контактов с семьёй необходимо поставить родственников перед фактом того, что они должны служить в первую очередь пациенту, который находится в здравом уме и имеет право на жизнь и полноценную информацию о ней. И вы, как лечащий врач, ожидаете от семьи той же позиции, а не навязывания своих условий в плане информирования пациента о настоящем этапе болезни, прогнозе и др.

Для беседы с больным психологически правильным будет найти специальное место и время, которое будет для него удобно, где никто не

сможет вам помешать. Вы должны вместе с ним переживать следствия сказанной вами негативной информации, правильно подбирая тон и понимая значимость каждого слова. Ведь речь идёт о жизни и мелочами в этом случае пренебрегать нельзя. Можно случайным непродуманным словом или движением психологически убить больного [15].

Важным условием является доверие пациента к врачу, который будет информировать его о заболевании. Если доверия к врачу нет, то в отделении паллиативной помощи или хосписе любой человек из персонала должен быть готов к тому, что больной захочет говорить именно с ним, потому что он вызывает у пациента доверие. Понимание того, что хочет больной и готовность к сопереживанию, поможет успешно провести беседу.

Вступая в диалог, надо помнить, что «сольную партию» должен вести больной, а вы занимаете место внимательного слушателя. Зачастую пациенту надо «выплеснуть» свои эмоции, выговориться. При этом вы не должны забывать, что больной внимательно следит за вами и отслеживает вашу реакцию на каждое, сказанное им слово [1, 4, 16].

На вопросы пациента о том, что с ним происходит, что у него за заболевание, что его ожидает, нельзя спешить с ответом. Для начала надо понять, не провоцирует ли больной вас, желая получить ожидаемый ответ, а вовсе не правду. Для этого существует метод контрвопроса. Вопросов нужно задавать достаточно много, чтобы лучше понять мотив пациента, его желание узнать правду. Если больной высказывается в оптимистическом ключе, то вы можете не разубеждать его, соглашаться с его точкой зрения и при этом не подтверждать её. Если же вы видите, что пациент хочет знать правду, то он сам вам об этом скажет, а также скажет о своём диагнозе и прогнозе. Ваша задача при этом проконтролировать информацию, что бы больной действительно знал реальное положение вещей [10, 17].

Важным моментом в информировании больного является постепенная подача реального состояния его болезни. Постепенное узнавание правды даёт возможность больному «созреть» к её восприятию в полном объёме. Нужно иметь с пациентом чуткую связь для того, чтобы понимать, когда для него достаточно полученной информации и следует остальное перенести на следующую беседу. Иногда для открытия полной правды о состоянии больного требуется достаточно большое количество времени, особенно в том случае, когда пациент понятия не имеет о том, что с ним.

Очень тяжёлыми бывают случаи двойной ориентации пациента в диагнозе и прогнозе. Неверная информация, полученная от хирургов, очень часто

порождает искреннее недоумение пациента. Заявления хирургов о том, что после удаления опухоли все опасности и страхи позади, что больной здоров, что ничего уже с ним быть не может, вызывает у пациента неприятие информации, которую ему подадут в хосписе или паллиативном отделении. Больной твёрдо верит в то, во что хочет верить, и искренне недоумевает по поводу происходящего с ним. Следует также отметить, что очень часто пациент не знает правду не только о своём заболевании, но и о его прогнозе и возможных вариантах его течения [18].

Следует отметить, что большое значение в получении нами информации играют мимика, жесты и др. Человек способен прочесть информацию через ситуацию, а не путём разговора. Специфика отделения паллиативной помощи и хосписа предполагает повышенное внимание к больному, готовность откликнуться на любую его просьбу. Этот тип поведения медицинского персонала приводит вновь поступивших больных в недоумение. Они достаточно большой промежуток времени находились в обычных медицинских учреждениях, пусть даже онкологического профиля. К сожалению, сегодня у нас нет того отношения в онкологических центрах к больным, какое теоретически должно быть. Персонал наших современных онкологических учреждений мало отличается от персонала районных поликлиник. Онкологи, радиологи, хирурги не уделяют должного внимания психологическому состоянию своих пациентов; не считают нужным обсуждать с ними проблемы их болезни; информировать их в полном объёме о течении, специфике и прогнозе опухоли в каждом конкретном случае. Пациенты онкологических центров зачастую вынуждены общаться между собой и искать информацию о своём заболевании и методах его лечения в интернете. Очень часто бывает так, что пациент более осведомлён о современном состоянии проблем в лечении злокачественных опухолей, чем его врач. Поэтому уровень доверия между больным и врачом на сегодняшний день в онкологии минимален [14, 19, 20].

Пациент онкологического центра зачастую запуган грубым отношением к нему медицинского персонала; вынужден обо всем просить, если не сказать выпрашивать внимание персонала к нему. У него нет возможности нормально общаться с врачом, задавать интересующие его вопросы, получать полноценную информацию о своём заболевании. Поэтому попав в паллиативное или хосписное отделение, принципы которого строятся на особом подходе к каждому больному, пациент сразу догадывается о том, чем вызвано особое к нему внимание и милосердие. Сотрудники паллиативного или

хосписного отделения с первых минут пребывания в нём пациента должны чётко дать ему понять, что он не останется один на один со своей проблемой; что на всём оставшемся жизненном пути с ним рядом будут люди, способные сопереживать и облегчать его страдания. Психологический момент, что в присутствии кого-либо, особенно врача и родных, боль и страдания переносятся легче, работает неукоснительно. И, если в момент рождения человека при этом присутствует медицинский работник, то и конец жизни должен быть обеспечен его присутствием [6, 10].

#### Выводы

1. В основе паллиативной медицины лежит забота о субъективном состоянии пациента. Поэтому сотрудники паллиативного или хосписного отделения с первых минут пребывания в нём пациента должны чётко дать ему понять, что он не останется один на один со своей проблемой.
2. Что касается информации о болезни, то здесь должен соблюдаться принцип правды, как бы она не была горька. При этом должен соблюдаться принцип доверия пациента врачу, без которого донести до пациента правдивую информацию не представляется возможным.
3. Интеграция паллиативной и хосписной помощи в онкологическую практику даст возможность сохранить преемственность медицинской помощи для этой категории пациентов.

#### Перспективы дальнейших исследований.

При этом тот тип помощи онкологическим больным, который оказывается в настоящее время в хосписах и специализированных паллиативных отделениях, к сожалению, никак не связан с онкологическими учреждениями. Современный тип организации лечения терминальных стадий в онкологии устраивает всех: и онкологов, и специалистов паллиативной помощи. Однако, на мой взгляд, он не совсем должен устраивать больного. Ведь пока пациент имеет хоть малейшую перспективу, он лечится у онколога. Когда перспективы

нет, то больной уходит в никуда и не всегда попадает в хоспис или отделение паллиативной помощи. В таких условиях даже простейшие медицинские манипуляции, например лапароскопия, становятся для пациента и его родственников трудно разрешимой задачей. К слову сказать, в отделении паллиативной помощи не всегда можно провести паллиативный курс химиотерапии или лучевой терапии. Ведь как хоспис, так и паллиативное отделение рассчитаны на оказание помощи не только онкологическим больным. С другой стороны, врач-онколог, который вместе с пациентом и его родственниками какое-то время, иногда и очень длительное, боролся за жизнь больного, вынужден со слов самого больного и его родственников, «бросать его и отказывать ему в помощи». Это создаёт дополнительную психологическую нагрузку на врача.

Одним из решений вышеописанной проблемы, на наш взгляд, должна была бы стать организация отделов паллиативной и хосписной помощи собственно в самих существующих на сегодняшний день онкологических учреждениях. Создание подобных отделов или отделений позволило бы объединить врачей различных специальностей; наладить эффективную амбулаторную и стационарную помощь терминальным больным; наладить оказание помощи пациентам, находящимся в домашних условиях.

Таким образом, кроме развития и совершенствования паллиативной и хосписной помощи больным со злокачественными заболеваниями, необходима и их интеграция в онкологическую практику. Только таким образом мы сохраним преемственность оказания медицинской помощи онкологическому больному от момента постановки диагноза до смерти, которая, увы, пока является неотвратимой для части наших пациентов.

#### References

1. *Meditsinskaya rehabilitatsiya* [Medical rehabilitation]. Kniga 1. Pod red akademika RAMN VM Bogolyubova. M: BINOM; 2010. 416 p. [Russian]
2. Balabukha OS. Kachestvo zhizni kak osnova programm rehabilitatsii onkologicheskikh bolnykh [Quality of life as the basis for cancer rehabilitation programs]. *Mezhdunarodnyy meditsinskiy zhurnal*. 2015; 4: 11-3. [Russian]
3. Volodin BYu. Vozmozhnosti psikhoterapii v onkologicheskoy klinike [Possibilities of psychotherapy in the oncology clinic]. *Rossiyskiy onkologicheskii zhurnal*. 2013; 1: 43-5. [Russian]
4. *Materyaly mezhdunarodnogo kongressa «Reabylytatsiya y sanatorno-kurortnoe lechenye 2012»* [Materials of the international congress "Rehabilitation and spa treatment 2012"]. M; 2012: 42. [Russian]
5. Sydorchuk TA. Tekhnologyy povysheniya kachestva zhyzny onkologicheskikh bolnykh [Technologies for improving the quality of life of cancer patients]. *Tekhnologyy psikhologicheskoy y sotsyalnoy raboty v usloviyakh megapolysa: materyaly mezhdunarodnoy nauchno-praktycheskoy konferentsyy*. SPb; 2012: 77-81. [Russian]
6. Fetysova NP. Adaptatsionnaya model bolezny v dynamike reabylytatsyy onkologicheskikh bolnykh s razlychnoy subektivnoy otsenkoy prognoza [Adaptive model of the disease in the dynamics of rehabilitation of cancer patients with different subjective assessment of the prognosis]. *Vestnyk KRSU*. 2016; 8(4): 155-7. [Russian]



7. Cherkasova EA, Krom YL, Novychkova YYu. Medyko-sotsyologicheskoe obosnovanye reabylytatsyy onkologicheskyykh bolnykh [Medical and sociological rationale for the rehabilitation of cancer patients]. *Sotsyologicheskyye nauky*. 2013; 2: 10-5. [Russian]
8. Shanazarov NA, Bulekbaeva ShA, Lysovskaya NYu. Vozmozhnosity y problemy sovremennoy reabylytatsyy v onkologyy [Opportunities and problems of modern rehabilitation in oncology]. *Fundamental Research*. 2015; 1: 1736-40. [Russian]
9. Khasanov RSh. Sovremennyye pryntsypy reabylytatsyy onkologicheskyykh bolnykh (obzor lyteratury) [Modern principles of rehabilitation of cancer patients (literature review)]. *Povolzhskyy onkologicheskyy vestnyk*. 2013; 4: 50-5. [Russian]
10. Bodinet C, Freudenstein J. Influence of marketed herbal menopause preparations on MCF-7 cell proliferation. *Meno-pause*. 2014; 11(3): 281-4. PMID: 15167307. doi: 10.1097/01.GME.0000094209.15096.2B
11. Cesario A, Ferri L, Galetta D, Pasqua F, Bonassi S, Clini E, et al. Post-operative respiration rehabilitation after lung resection for non-small cell lung cancer. *Lung cancer*. 2015; 57(2): 175-80. PMID: 17442449. DOI: 10.1016/j.lungcan.2007.02.017
12. Egebiad M, Nakasone E, Werb Z. Tumors as organs: complex tissues that interface with the entire organism. *Dev Cell*. 2011; 18(6): 884-901. PMID: 20627072. PMCID: PMC2905377. DOI: 10.1016/j.devcel.2010.05.012
13. Israel I, Edelstein R, Mannoni P, Radot E, Greenspan EM. Plasmapheresis in patients with disseminated cancer. Clinical results and correlation with changes in serum protein. The concept of "nonspecific blocking factors". *Cancer*. 2014; 40(6): 3146-54. PMID: 589571. DOI: 10.1002/1097-0142(197712)40:6<3146::aid-cnrcr2820400659>3.0.co;2-n
14. Joensuu H. From molecular biology to Lazarus responses. *Ann Oncology*. 2014; 25(4): iv2. doi: 10.1093/annonc/mdl285.1
15. Lianos G, Mangano A, Cho W. Circulating tumor DNA: new horizons for improving cancer treatment. *Future Oncol*. 2015; 11: 545-8. doi: 10.2217/fon.14.250
16. Belaya kniga: Standarty i normy khospisnoy i palliativnoy pomoshchi v Evrope. Chast 1 [White Paper: Standards and norms for hospice and palliative care in Europe. Part 1]. *Palliativnaya meditsina i reabilitatsiya*. 2016; 1: 24-39. [Russian]
17. Vandeman Dzh. *Zhizn posle smerti* [Life after death]. Per s angl. M: OOO «Lotest»; 004. 224 p. [Russian]
18. Voronenko YuV, Hubskey YuH, Tsarenko AV. Pytannya pidhotovky kadriv ta rozvytok naukovykh doslidzhen z paliativnoi medytsyny yak peredumova stvorenniya suchasnoi systemy paliativnoi ta khospisnoi dopomohy v Ukraini [Issues of training and development of palliative medicine research as a prerequisite for the creation of a modern palliative care system in Ukraine]. *Mizhnarodnyi zhurnal reabilitatsiyi ta paliativnoi medytsyny*. 2018; 2(2): 59-66. [Ukrainian]
19. Hubskey YuH, Khobzey MK. *Farmakoterapiya v paliativniy ta khospisniy medytsyni. Klinichni, farmatsevtichni ta medyko-pravovi aspekty* [Pharmacotherapy in palliative and hospice medicine. Clinical, pharmaceutical and medico-legal aspects]. K: Zdorov'ya; 2018. 352 p. [Ukrainian]
20. Danylov AB, Danylov AB. *Upravlenye bolyu. Byopsykhosotsyalnyi podkhody* [Pain management. Biopsychosocial approach]. M: AMM PRESS; 2012. 568 p. [Russian]

УДК 616-006-052-039.75: 612.821

## ПСИХОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ОНКОЛОГІЧНИХ ХВОРИХ НА ЕТАПІ ПАЛІАТИВНОЇ ТА ХОСПІСНОЇ ДОПОМОГИ

Неффа М. Ю.

**Резюме.** В основі паліативної медицини лежить турбота про суб'єктивний стан пацієнта; догляд за ним; можливість взяти під контроль всі симптоми його хвороби і в першу чергу біль. Принципи паліативної медицини націлені на підтримку якості життя. При цьому мета на лікування хворого відсутня.

Філософія хоспісної допомоги базується на розумінні та прийнятті смерті як природного процесу, який не можна прискорити, але в який можна увійти, не втрачаючи при цьому рівня якості життя. У статті особливо відзначена специфіка паліативної допомоги, яка вимагає синтезу навичок різних медичних спеціальностей. Тому поява фахівців паліативної медицини, а також, як такої самої спеціальності сьогодні є одним з позитивних моментів в онкологічній практиці.

Основні проблеми для онкологічного пацієнта в термінальній стадії захворювання починаються на етапі переходу від спеціалізованої допомоги до паліативної. Тим більше, що уявлення про хвороби не завжди відповідає реальності, так як самі лікарі до певної міри не завжди дають повноцінну інформацію і відповідно з боку родичів вона теж плутана і щадна. В кінцевому підсумку, лише мала частина пацієнтів здатні реально і повністю оцінювати ситуацію, яка стосується як перебігу захворювання, так і його подальших перспектив. Незворотність наближення кінця породжує масу психологічних реакцій.

Одним з основних негативних чинників на цьому етапі життя для пацієнта виявляється неможливість продовження спостереження і лікування у його онколога; необхідність пошуку іншого лікаря і в кінцевому

підсумку усвідомлення необхідності отримання медичної допомоги в єдиному можливому для нього місці - паліативному або хоспісній відділенні. При цьому призначення паліативної медицини не обмежується наданням лише симптоматичної допомоги. В онкології існують поняття паліативного променевого і лікарського лікування, які, на жаль, не проводяться в сучасних паліативних відділеннях і хоспісах.

Автором висловлюється як один з перспективних розвитків допомоги хворим термінальними стадіями злоякісних захворювань, створення на базі існуючих онкологічних установ відділень паліативної допомоги та хоспісів.

У статті розглянуті принципи надання допомоги онкологічним хворим у відділеннях паліативної медицини; принципи побудови взаємовідносин в них між медичним персоналом, пацієнтом і його родичами. Детально простежено етапи зміни психологічних реакцій хворих з моменту надходження до відділення і в процесі перебування в ньому. Переконаливо доведено необхідність розвитку, вдосконалення і подальшого впровадження в практичну медицину відділень паліативної та хоспісної допомоги, зокрема, для підтримки достатнього рівня якості життя хворих із злоякісними новоутвореннями.

**Ключові слова:** онкологічний хворий, паліативна допомога, хоспіс, якість життя.

UDC 616-006-052-039.75: 612.821

### **Psychological Characteristics of Cancer Patients at the Stage of Palliative and Hospice Care**

**Neffa M. Yu.**

**Abstract.** Palliative medicine is based on caring for the patient's subjective state; care for the patient; the ability to control all the symptoms of the patient's illness and pain in the first place. The principles of palliative medicine are aimed at maintaining the quality of life. In this case, the goal of curing the patient is missing. The philosophy of hospice care is based on the understanding and acceptance of death as a natural process that cannot be accelerated, but which can be entered without losing the level of quality of life.

The article highlights the peculiarities of palliative care requiring the synthesis of skills of various medical specialties. Therefore, the emergence of palliative medicine specialists as well as the specialty itself is one of the positive moments in oncological practice. The main problems for a cancer patient begin at the stage of transition from specialized to palliative care. Moreover, the perception of the disease does not always correspond to reality, as the doctors do not always provide complete information and, accordingly, the information from relatives is also confused and sparing.

In the end, only a small proportion of patients are able to really and fully assess the situation, which concerns both the course of the disease and its future prospects. The irreversibility of the approaching death generates a lot of psychological reactions. One of the main negative factors at this stage of life for a patient is the impossibility of continuing observation and treatment at his oncologist; the need to find another doctor and ultimately the awareness of the need for medical care in the only possible place for him/her – the palliative or hospice ward.

In this case, the purpose of palliative medicine is not limited to providing only symptomatic relief. In oncology, there are concepts of palliative radiation and drug treatment, which, unfortunately, are not carried out in modern palliative departments and hospices. The author suggests creating palliative care departments and hospices on the basis of existing oncological institutions as one of the promising developments in the care of patients with terminal stages of malignant diseases.

The article discusses the principles of care for cancer patients in the departments of palliative medicine; principles of building relationships between the medical staff, the patient and his/her relatives. The stages of changes in the psychological reactions of patients from the moment they entered the department and in the process of staying in it, were traced in details. The need for development, improvement and further implementation of palliative care and hospice departments into practical medicine has been convincingly proven. In practice it will help to maintain an adequate level of quality of life for patients with malignant tumors.

**Keywords:** cancer patient, palliative care, hospice, quality of life.

*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 28.05.2019 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

# ГУМАНІТАРНІ ПИТАННЯ МЕДИЦИНИ І ПРОБЛЕМИ ВИКЛАДАННЯ У ВИЩІЙ ШКОЛІ

DOI: 10.26693/jmbs04.05.310

УДК 159.923.2

Козлов С. В., Снісар О. С.,  
Есаулов О. Г., Карташова В. Д.

## ОЦІНКА СТУДЕНТАМИ ОРГАНІЗАЦІЇ НАВЧАЛЬНО-ПЕДАГОГІЧНОГО ПРОЦЕСУ НА КАФЕДРІ АНАТОМІЇ ЛЮДИНИ

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

tanatholog@i.ua

Питання про якісну медичну освіту для сучасної науки і медицини залишається актуальним у зв'язку з інтеграційними освітніми процесами. В зв'язку з цим у вищому навчальному закладі необхідно впроваджувати нові підходи до професійної освіти, які забезпечують, поряд з його фундаментальністю, і дотриманням вимог державних освітніх стандартів, розвиток особистісних якостей майбутнього спеціаліста, професійно-особистісного саморозвитку. У роботі проведений аналіз якості організації навчально-педагогічного процесу на кафедрі анатомії людини Державного закладу «Дніпропетровська медична академія Міністерства охорони здоров'я України» за результатами анонімного анкетування 144 студентів. До опитувальника увійшли питання пов'язані з необхідності дисципліни анатомії людини в тому обсязі із запропонованим навчально-методичним контентом. Всі отримані цифрові результати оброблені математичними методами.

Моніторинг студентів є необхідним та корисним інструментом зворотного зв'язку та сприяє підвищенню ефективності навчального процесу. Аналіз рівня викладання студентам лекційного матеріалу та проведення практичних занять свідчить, що серед 144 проанкетованих студентів середні показники за 5-ти бальною шкалою становлять 4,6 та 4,5 балів відповідно. Результати опитування за допомогою месенджера показали, що 75% студентів

визнали організацію навчально-педагогічного процесу на кафедрі анатомії людини на «добре» та «відмінно».

**Ключові слова:** анатомія, анкетування, навчальний процес, медична освіта.

**Вступ.** Питання про якісну медичну освіту для сучасної науки і медицини залишається актуальним у зв'язку з інтеграційними освітніми процесами. Від того, як професійно лікар виконує свої обов'язки залежить здоров'я пацієнта і подальше його життя. Вимоги до лікаря як спеціаліста постійно зростають, оскільки вони повинні відповідати міжнародним стандартам [4]. У зв'язку з цим у вищому навчальному закладі необхідно впроваджувати нові підходи до професійної освіти [11], які забезпечують, поряд з його фундаментальністю, і дотриманням вимог державних освітніх стандартів, розвиток особистісних якостей майбутнього спеціаліста, професійно-особистісного саморозвитку. У «Білій книзі національної освіти України» особлива увага акцентується на «гармонійному поєднанні гуманітарної підготовки з професійним становленням майбутнього фахівця, зверненні до світової культури, історії, духовних цінностей, якими мають пронизуватися всі навчальні дисципліни. В основу освіти закладено ідеї добра, людяності, миру, милосердя» [2]. Деонтологія органічно ввійшла у професійну діяльність педагогів та є необхідною

складовою у становленні майбутнього медичного фахівця. Медицина тісно поєднана з етично-моральними вимогами. У медичній деонтології виражені етичність професійного буття, ступінь розуміння фахівцями медиками своїх обов'язків, професійних та моральних цінностей, механізмів реалізації їх у практичній діяльності лікаря» [6].

Важливою складовою освітнього процесу є зворотній зв'язок від студентів щодо якості організації навчально-педагогічного процесу у вищому навчальному закладі [5]. Саме тому, одним із найбільш ефективних та інформативних прийомів, особливо у викладанні такої базової дисципліни, як анатомія людини, є оцінка студентами рівня викладання матеріалу під час лекцій і практичних занять.

**Мета роботи** – проаналізувати якість організації навчально-педагогічного процесу на кафедрі анатомії людини Державного закладу «Дніпропетровська медична академія Міністерства охорони здоров'я України» за результатами анонімного анкетування студентів.

**Матеріал та методи дослідження.** Матеріалом для аналізу рівня викладання студентам дисципліни «Анатомія людини» були 144 анкети вітчизняних студентів 2-го курсу зі спеціальності «Медицина». Анкета для анонімного анкетування студентів розроблена співробітниками лабораторії психофізіологічних досліджень. Студенти оцінювали викладання лекційних та практичних занять. Окремо студенти ініціювали опитування цього ж контингенту студентів шляхом використання месенджера «Viber» [8, 9]. До опитувальника увійшли питання пов'язані з необхідності дисципліни анатомії людини в тому обсязі із запропонованим навчально-методичним контентом. Всі отримані цифрові результати оброблені математичними методами.

#### **Результати дослідження та їх обговорення.**

Анатомія людини є базовою дисципліною для студентів молодших курсів вищих медичних навчальних закладів освіти. Знання анатомії людини є головним чинником, що забезпечує сприйняття інформації про розвиток та становлення організму людини до і після народження, полегшує вивчення топографічної анатомії, засвоєння форм мінливості та вад розвитку. Анатомія є складною для засвоєння навчальною дисципліною, яка вимагає тривалої теоретичної та практичної підготовки. У зв'язку з цим вивчення анатомії студентами відбувається не завжди швидко й успішно. Від того, наскільки вмотивовано та якісно, викладач буде пояснювати та розбирати навчальний матеріал практичного і лекційного заняття, залежить подальше ставлення студента до навчання [7].

До завдань анатомії відноситься детальне вивчення всіх ділянок тіла людини, формування цілі-

сного уявлення про будову організму, встановлення зв'язків між засвоєними анатомічними даними та клінічними випадками. Особливо важливим залишається розвиток у студентів клінічного мислення (розбір практично-орієнтованих тестових завдань, клінічних випадків). З метою визначення розуміння анатомії студентами та формування у них клінічного мислення, що є необхідною складовою для підготовки майбутнього лікаря, було проведено анонімне анкетування та опитування студентів.

Аналізуючи результати, можливо побачити, що більшість студентів усвідомлюють усю важливість майбутньої професії. Тому, на заняттях, на початку першого семестру, викладачі нашої кафедри пояснюють загальні принципи побудови латинських анатомічних термінів, особливості латинського мовлення [1]. Знання анатомії сприяє формуванню умінь та навичок медичної комунікації, створює передумови для появи клінічного мислення – основи успішної професійної діяльності будь-якого лікаря. Успішне засвоєння матеріалу студентами, як правило, залежить від професійного рівня викладача та його авторитету [4, 7].

Більше половини опитаних студентів оцінюють викладацьку діяльність на кафедрі анатомії як «добре» та «відмінно», що відповідає 30% та 45% відповідно [3]. Незалежне анонімне анкетування студентів щодо рівня викладання лекційного матеріалу та проведення практичних занять показало, що серед 144 проанкетованих середні показники за 5-ти бальною шкалою показали 4,6 та 4,5 балів відповідно. Середній бал та якісна успішність за результатами складання студентами іспитів з анатомії людини становили 4,05 та 83% відповідно.

Розвиток анатомічного мислення у студентів є необхідною частиною навчального процесу, який здійснюється поступово, поетапно. При вивченні будь-якої освітньої дисципліни головним питанням є послідовність викладання та вивчення матеріалу [10]. Особлива складність розробки послідовності вивчення є при викладанні анатомії людини. Предмет складається з цілого ряду взаємопов'язаних тем. Кожна тема вивчається за своїм алгоритмом. Знання студентами алгоритмів полегшує роботу викладачів, допомагає збудувати систему контролю знань. Для цього на кафедрі анатомії людини створені всі умови. На практичних заняттях з анатомії людини викладачі пропонують студентам різноманітні види завдань, що дозволяють їм будувати комунікативно цілеспрямовані відповіді в усній та письмовій формі, користуючись потрібними анатомічними термінами відповідно до мети та змісту теми. Цікаво було з'ясувати як студенти оцінюють організацію навчально-педагогічного процесу у вищому навчальному закладі [9,11]. Тому, студентам були

сформовані питання для визначення якості організації навчання на кафедрі анатомії людини, зокрема на скільки ефективним вони вважають навчання за запропонованою робочою програмою з даної дисципліни. Отримані результати свідчили про високу ефективність (94% опитаних) викладання анатомії як предмета і розуміння його практичного значення.

**Висновки.** Підготовка лікаря передбачає не тільки опанування студентами теоретичних знань, але й розвиток у них клінічного мислення, що досягається шляхом формування комплексу загальнокультурних та професійних компетенцій. Інтенсивне оновлення медичних технологій, інтеграція наукових знань, збільшення комплексу наукових і прикладних проблем міждисциплінарного характеру ставить перед вищою професійною освітою нові завдання з удосконалення знань та вмінь. Моніто-

рінг студентів є необхідним та корисним інструментом зворотного зв'язку та сприяє підвищенню ефективності навчального процесу. Аналіз рівня викладання студентам лекційного матеріалу та проведення практичних занять свідчить, що серед 144 проанкетованих студентів середні показники за 5-ти бальною шкалою становлять 4,6 та 4,5 балів відповідно. Результати опитування за допомогою месенджера показали, що 75 % студентів визнали організацію навчально-педагогічного процесу на кафедрі анатомія людини на «добре» та «відмінно».

**Перспективи подальших досліджень.** У подальшому планується проводити незалежне анонімне анкетування студентів з метою визначення найбільш ефективного способу проведення практичних занять та удосконалення навчального контенту.

## References

1. *Akademicheskaya adaptatsiya obrazovatelnykh migrantov strane obucheniya*. Kollektivnaya monografiya podredaktsiyei NI Ushakovoyu Kharkov; 2017. 247 p. [Russian]
2. Aleksyeyenko TF, Anishchenko VM, Ball HO, et al. *Bila knyha natsionalnoi osvity Ukrainy*. Za zah red akad VH Krementya; NAPN Ukrainy. Kyiv: Inform systemy; 2010. 342 p. [Ukrainian]
3. Bergman EM, de Bruin AB, Herrler A, Verheijen IW, Scherpbier AJ. Students' perceptions of anatomy across the undergraduate problem-based learning medical curriculum: A phenomenographical study. *BMC Med Educ*. 2013; 13: 152. PMID: 24252155. PMCID: PMC4225514. DOI: 10.1186/1472-6920-13-152
4. Butenko NYu. *Komunikatyvni protsesy u navchanni*: pidruchnyk. K: KNEU; 2004. 383 s. [Ukrainian]
5. Hegazy AA. Anatomy Is a Misnomer to Aims of Its Study. *Academia Anatomica International*. *Marwah Infotech*. 2017 Jun; 3(1): 64. Doi: 10.21276/aaanat.2017.3.1.1
6. Khlyestova SS. Shcho povynni znaty maybutni likari pro vytoky medychnoi deontolohiyi. *Visnyk problem biolohiyi i medytsyny*. 2015; 3(120): 66-9. [Ukrainian]
7. Kuzminskiy AI. *Pedagogika vishchoyi shkoly*: Navch posibnik. K: Znannya; 2005. 486 p. [Ukrainian]
8. Kolos KR. Realizatsiya kompetentnosnogo podkhodu zasobamy dystantsiynoho navchannya. *Naukovo-praktychnyy seminar «Mul'tymediyini tekhnolohiyi v osviti»: tezy dopovidey*. K: NAU; 2010. 2010: 76. [Ukrainian]
9. Lizana PA, Merino C, Bassaber A, Henríquez R, Vega-Fernández G, Binivignat O. Learning Human Anatomy Using Three-Dimensional Models Made from Real-Scale Bone Pieces: Experience with the Knee Joint among Pre-Service Biology Teachers. *International Journal of Morphology*. *SciELO Comision Nacional de Investigacion Cientifica Y Tecnologica (CONICYT)*. 2015 Dec; 33(4): 1299–306. Doi: 10.4067/S0717-95022015000400018
10. Moreva NA. *Osnovy pedahohycheskoho masterstva*. M: Prosveshchenye; 2006. 320 s. [Russian]
11. Khaniukov O, Kozlov S, Yehudina Y, Sapozhnychenko L, Kozlova Y, Somilo O. Formation and improvement of clinical thinking in medical students. *Medicni perspektivi (Medical perspectives)*. *SE Dnipropetrovsk Medical Academy of Health Ministry of Ukraine*. 2019 Apr 2; 24(1): 15–20. doi: 10.26641/2307-0404.2019.1.162170
12. Systema upravlinnya yakisty za mizhnarodnymy standartamy ISO 9001: 2015. 2016. 22 p. Available from: <http://khoda.gov.ua/image/catalog/files/%209001.pdf> [Ukrainian]

УДК 159.923.2

## ОЦЕНКА СТУДЕНТАМИ ОРГАНИЗАЦИИ УЧЕБНО-ПЕДАГОГИЧЕСКОГО ПРОЦЕССА НА КАФЕДРЕ АНАТОМИИ ЧЕЛОВЕКА

Козлов С. В., Снисар Е. С., Эсаулов А. Г., Картамышева В. Д.

**Резюме.** Вопрос о качественном медицинском образовании для современной науки и медицины остается актуальным в связи с интеграционными образовательными процессами. В связи с этим в высшем учебном заведении необходимо внедрять новые подходы к профессиональному образованию, которые обеспечивают, наряду с его фундаментальностью и соблюдением требований государственных образовательных стандартов, развитие личностных качеств будущего специалиста, профессионально-личностного саморазвития. В работе проведен анализ качества организации учебно-педагогического



процесса на кафедре анатомии человека государственного учреждения «Днепропетровская медицинская академия Министерства здравоохранения Украины» по результатам анонимного анкетирования 144 студентов. В анкету вошли вопросы для определения необходимости дисциплины анатомии человека с предложенным учебно-методическим контентом. Все полученные цифровые результаты обработаны математическими методами. Мониторинг студентов является необходимым и полезным инструментом обратной связи и способствует повышению эффективности учебного процесса. Анализ уровня преподавания студентам лекционного материала и проведения практических занятий свидетельствует, что среди 144 проанкетированных студентов средние показатели по 5-ти бальной шкале составляют 4,6 и 4,5 баллов соответственно. Результаты опроса с помощью мессенджера показали, что 75% студентов оценили организацию учебно-педагогического процесса на кафедре анатомии человека на «хорошо» и «отлично».

**Ключевые слова:** анатомия, анкетирование, учебный процесс, медицинское образование.

UDC 159.923.2

### **Assessment by Students of the Organization of the Educational Process at the Department of Human Anatomy**

**Kozlov S. V., Snisar E. S., Esaulov A. G., Kartamysheva V. D.**

**Abstract.** The issue of high-quality medical education for modern science and medicine remains relevant in connection with integration of the education processes. The way of doctor's performing his duties influences the health of the patient and his/her further life. Requirements for a doctor as a specialist are constantly increasing, as they must comply with international standards. In this regard, modern institutions of higher education need to introduce new approaches to vocational education, which furnish the necessary requirements along with its fundamental, and compliance with the requirements of state educational standards, the development of personal qualities of a future specialist, professional and personal self-development. The training of a doctor involves not only the development of information knowledge by students, but also the formation of medical thinking, which is achieved through the formation of a complex of general cultural and professional competences. An intensive upgrade of medical technologies, the integration of scientific knowledge, and an increase in the complex of scientific and applied problems of multidisciplinary nature put new challenges for the improvement of knowledge and skills to higher professional education.

*The purpose of the work* was to analyze the quality of organization of educational process at the Department of Human Anatomy of the State Institution "Dnipropetrovsk Medical Academy of the Ministry of Health of Ukraine" based on the results of anonymous questionnaire of students.

*Material and methods.* The material for analyzing the students' satisfaction with the educational process at the Department of Human Anatomy were questionnaires filled out by the 2nd year students in the specialty "Medicine" (total number of enrolled was 144 persons). The anonymous questionnaire was developed by the staff of the laboratory of psychophysiological research. Students rated teaching lectures and practical classes. Moreover, students initiated a survey of the same contingent of students using the messenger. It is worth learning how the students themselves perceive the learning process.

*Results and discussion.* The students were asked the questions as to the convenience and quality of determining the program of study at the Department of Human Anatomy, whether they considered the training in the proposed program effective. The obtained results testified to the effectiveness (94% of respondents) of teaching anatomy as a subject and understanding its practical value. The questionnaire included questions related to the need for discipline "Human anatomy" in the suggested number of classes and with the proposed teaching and methodological content. All received digital results were processed by mathematical methods. Analyzing the results, it's possible to see that most students were aware of the importance of the future profession. Therefore, in classes, at the beginning of the first semester, the lecturers of our department explained the general principles of constructing Latin anatomical terms, and features of the Latin language. Knowledge of anatomy promotes the formation of skills and abilities of medical communication, creates the preconditions for the emergence of clinical thinking, which is the basis for the successful professional activity of any doctor. Students' successful absorption of the material, in the majority, depends on the teachers, their authority and the desire to teach.

*Conclusion.* Monitoring students is a necessary and useful tool for feedback and contributes to improving the efficiency of the learning process. 144 students assessed the satisfaction of teaching lectures and conducting practical classes 4.6 and 4.5 points (5-point scale), respectively. The results of the interview with the help of a messenger showed that 75% of students assessed the department's work "well" and "excellent".

**Keywords:** anatomy, questionnaires, educational process, medical education.

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

Стаття надійшла 09.06.2019 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs04.05.314

УДК 159.99:378.095

Лехан В. М., Максименко О. П.

## СХИЛЬНОСТІ ТА МОТИВИ ВИБОРУ ПРОФЕСІЇ СТУДЕНТАМИ-МАЙБУТНІМИ ФЕЛЬДШЕРАМИ

ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»,  
кафедра соціальної медицини, організації та управління охороною здоров'я,  
Дніпро, Україна

oksanamax1955@gmail.com

Представник кожного типу професії має свій комплекс особистісних якостей, які сприяють успішному оволодінню професією. Метою дослідження було вивчення схильностей і мотивів вибору медичної професії студентами за фахом «Лікувальна справа» медичних коледжів. Використовуючи методику, запропоновану С. Ю. Даукиласом зі співавторами для вивчення схильностей до майбутньої професії і вивчення мотивів вибору професії, проанкетовано 401 студента, з них 42,9% студентів першого і 57,1% студентів останнього курсів навчання. Більшість респондентів, згідно схильностей, зробили вибір професії по предмету праці типу «Людина-Людина». У  $88,5 \pm 2,3\%$ , майбутніх фельдшерів виражена спрямованість до професійної діяльності: працювати з людьми, при цьому,  $66,2 \pm 3,5\%$  студентів думають, що вміють вирішувати конфліктні ситуації, а  $73,1 \pm 3,1\%$  студентів вважають, що змогли б терпляче пояснювати людям те, що їм незрозуміло. Не подобається вирішувати проблеми, пов'язані зі знаннями в області математики і фізики  $67,6 \pm 3,3\%$  студентам, а  $50,6 \pm 3,5\%$  не хотіли б займатися професійною діяльністю, де потрібні знання законів точних наук. Професію медичного працівника  $79,8 \pm 2,9\%$  студентів обирають свідомо для того, щоб виразити себе в професії, за час навчання сила цього мотиву істотно зростає (з  $76,2 \pm 3,3\%$  серед першокурсників до  $83,4 \pm 2,5\%$  у випускників,  $p < 0,04$ ). У майбутньої професії бачать мету свого життя  $69,5 \pm 3,2\%$  студентів, проте в процесі навчання число тих, хто схильний так думати на  $13,2\%$  зменшилося ( $p < 0,04$ ). Переваги своєї майбутньої спеціальності  $41,8 \pm 3,5\%$  студентів вбачають у тому, що вона дає більше можливостей виїхати працювати в інші країни і в процесі навчання частка таких студентів зростає ( $35,1 \pm 3,7\%$  першокурсників у порівнянні з  $48,5 \pm 3,3\%$  випускників;  $p < 0,001$ ).

**Ключові слова:** схильності, мотиви, професія, студенти, фельдшери.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Наукова робота проведена у

рамках НДР «Наукове обґрунтування модернізації системи медичного обслуговування на регіональному рівні», № державної реєстрації 0114U000928, строки виконання 2014-2019 рр..

**Вступ.** Усвідомлений вибір медичної професії, що базується як на врахуванні своїх якостей та здібностей, так і особливостей вимог професії, являє собою ядро професійного самовизначення і є важливою передумовою успішної та ефективної діяльності [1].

Професія медичного працівника – це унікальний вид діяльності, який потребує цілого набору як особливих психологічних якостей, до яких належить гуманізм, емпатійність, терпимість, відповідальність, самоконтроль, комунікативність та інші, так і професійно-важливих якостей таких як: розвиток логічного і критичного мислення, вербальні здібності, деонтологічні вміння, концентрація і стійкість уваги та інші [5].

Успішна професійна діяльність визначається рівнем розвитку професійно важливих якостей та здібностей фахівця, і особливостями його ставлення до обраної професійної діяльності, професійним вибором [1, 3].

Мотиви професійного вибору формують та регулюють різні стратегії поведінки, визначають ступінь особистісної зацікавленості студента в навчанні і є першим рівнем мотиваційно-цільової основи професійного навчання [3]. До мотивів професійного вибору здебільшого відносять: затребуваність та соціальну значимість професії, можливість самореалізації, прагматизм, який заснований на практичній функції майбутньої професії, переваги в процесі навчання і майбутньої професійної діяльності [5].

**Мета дослідження** – вивчення схильностей і мотивів вибору медичної професії студентами зі спеціальності «Лікувальна справа» медичних коледжів.

**Матеріал та методи дослідження.** Соціально-психологічне дослідження вивчення схильностей першокурсників і випускників до майбутньої професії та мотивів вибору професії проводилось згідно

методики, запропонованої С. Ю. Даукіласом і спів-авторами [2]. Ступінь свого ставлення, до виклада-ним в анкеті положень, респонденти оцінювали як: згоден, ставлюся нейтрально, не згоден. Методи дослідження схвалено комісією з питань біомеди-чної етики ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України» (протокол №12 від 08.12.2014 р.). Статистична обробка матеріалів дослідження про-водилася з використанням методів біометричного аналізу, реалізованих в пакетах програм STATIS-ICA (версія 6.1). Для кількісних ознак розраховува-лися середні величини ( $M \pm m$ ), для якісних ознак – відносні величини ( $P \pm m$ ). Для парного або мно-жинного порівняння використовували критерій Стюдента (t), критерій відповідності  $\chi^2$  (критерій Пірсона).

#### Результати дослідження та їх обговорення.

Всього опитано 401 студента зі спеціальності «Лікувальна справа» комунальних закладів вищої освіти (КЗВО) «Дніпропетровський базовий медич-ний коледж» та «Дубенський медичний коледж», з них 172 (42,9%) студента першого та 229 (57,1%) студента останнього курсів навчання. Середній вік респондентів першого курсу складав  $16,7 \pm 1,9$  ро-ків, серед них жінок –  $82,6 \pm 2,9\%$ , чоловіків –  $17,4 \pm 2,9\%$ . Середній вік опитаних випускників –  $19,4 \pm 2,1$  років, з них жінок –  $67,2 \pm 3,1\%$ , чоловіків –  $32,8 \pm 3,1\%$ .

Кожна людина має особисті професійно важли-ві якості, під якими розуміють «комплекс найважли-віших індивідуально-психологічних та психофізіо-логічних особистісних властивостей людини, які достатні та необхідні для успішного виконання ді-яльності на нормативному рівні. Конкретний пере-

лік цих якостей для кожної діяльності специфічний [4].

Результати дослідження дозволяють констату-вати, що більшість респондентів згідно особистіс-них рис та професійно важливих якостей зробили вибір професії за типом «Людина – Людина», для представників якої характерні: терпіння і вимогли-вість, вміння брати на себе відповідальність, спів-переживати та допомагати, чуйність, витримка, вміння стримувати емоції, здатність розуміти лю-дей, розбиратися у взаєминах, вміння залагоджу-вати розбіжності між ними, організовувати їх взає-модію. Саме професія медичного працівника (лікар, фельдшер, медсестра), а також професії, які пов'язані з правовим захистом людини, управ-лінням, викладанням та інше належать до профе-сій такого типу.

Аналіз відповідей респондентів свідчить, що у  $88,5 \pm 2,3\%$ , майбутніх фельдшерів (в тому числі  $90,1 \pm 2,3\%$  першокурсників та  $86,9 \pm 2,2\%$  випускни-ків) виражена спрямованість у професійній діяльнос-ті на роботу з людьми (таблиця) і тільки  $1,2 \pm 0,8\%$  першокурсників та  $2,6 \pm 1,1\%$  випускників не демон-струють таку спрямованість. При цьому,  $66,2 \pm 3,5\%$  студентів, в тому числі  $64,5 \pm 3,6\%$  студентів першо-го курсу та  $67,9 \pm 3,1\%$  випускників бажають і дума-ють, що вони вміють вирішувати конфліктні ситуа-ції. Серед тих хто не згоден з твердженням «Я вва-жаю, що вмію вирішувати конфліктні ситуації»  $14,5 \pm 2,7\%$  першокурсників і  $8,7 \pm 1,9\%$  випускників. Більшість студентів  $73,1 \pm 3,1\%$  ( $72,7 \pm 3,3\%$  першокур-сників та  $73,4 \pm 2,9\%$  випускників) вважають, що змо-гли б терпляче, без роздратування пояснювати ін-шим людям те, що їм незрозуміло. Організаційною

**Таблиця** – Ставлення першокурсників та випускників до об'єкту обраної професії (% ,  $P \pm m$ )

| № п/п | Твердження                                                                                            | Першокурсники    |                     |                | Випускники       |                     |                |
|-------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|---------------------|----------------|------------------|---------------------|----------------|
|       |                                                                                                       | Згоден           | Ставлюся нейтрально | Не згоден      | Згоден           | Ставлюся нейтрально | Не згоден      |
| 1     | У своїй професії хотів/ла б працювати з людьми                                                        | $90,1 \pm 2,3$   | $7,6 \pm 2,0$       | $1,2 \pm 0,8$  | $86,9 \pm 2,2$   | $10,5 \pm 2,0$      | $2,6 \pm 1,1$  |
| 2     | Я вважаю, що вмію вирішувати конфліктні ситуації                                                      | $64,5 \pm 3,6$   | $20,9 \pm 3,1$      | $14,5 \pm 2,7$ | $69,9 \pm 3,1$   | $19,7 \pm 2,6$      | $8,7 \pm 1,9$  |
| 3     | Я вважаю, що зміг / змогла б терпляче, без роздратування пояснювати іншим людям те, що їм незрозуміле | $72,7 \pm 3,3$   | $14,5 \pm 2,7$      | $12,8 \pm 2,6$ | $73,4 \pm 2,9$   | $13,5 \pm 2,3$      | $13,1 \pm 2,2$ |
| 4     | Я вважаю, що в мене є схильності до художньої творчості                                               | $50,6 \pm 3,8^*$ | $16,9 \pm 2,9$      | $32,6 \pm 3,6$ | $38,9 \pm 3,2^*$ | $22,7 \pm 2,8$      | $38,4 \pm 3,2$ |
| 5     | Я люблю вирощувати рослини                                                                            | $43,0 \pm 3,8$   | $31,9 \pm 3,6$      | $25,6 \pm 3,3$ | $46,3 \pm 3,3$   | $32,3 \pm 3,1$      | $21,4 \pm 2,7$ |
| 6     | Я хочу займатися організаційною діяльністю                                                            | $43,6 \pm 3,8$   | $31,9 \pm 3,6$      | $24,4 \pm 3,3$ | $46,3 \pm 3,3$   | $32,3 \pm 3,1$      | $21,4 \pm 2,7$ |
| 7     | Я хотів / ла би проводити дослідження, що вимагають точності та акуратності                           | $54,9 \pm 3,8$   | $28,7 \pm 3,5$      | $16,4 \pm 2,8$ | $47,4 \pm 3,3$   | $27,2 \pm 2,9$      | $25,4 \pm 2,9$ |

**Примітки:** В таблиці представлені найбільш часті відповіді. \* -  $p < 0,01$ .

діяльністю хотіла б займатися значно менша частка студентів (загалом  $45,0 \pm 3,6\%$ ; відповідно  $43,6 \pm 3,8\%$  та  $46,3 \pm 3,3\%$  першокурсників і випускників). Значна частка студентів –  $54,9 \pm 3,8\%$  першокурсників та  $47,4 \pm 3,3\%$  випускників демонструє схильність до чіткого виконання обов'язків («Я хотів /ла би проводити дослідження, що вимагають точності та акуратності»), що надзвичайно затребуване для медичних сестер та фельдшерів. Такі дані свідчать, що студенти роблять правильний вибір професії. Частина студентів демонструє поряд зі схильністю до професійної діяльності до роботи з людьми і особистісні якості, які характерні для інших типів професій. Майже однакова частка першокурсників ( $43,0 \pm 3,8\%$ ) та випускників ( $46,3 \pm 3,3\%$ ) показали можливість займатися професіями, предметом праці яких є жива і нежива природа, обравши твердження «Люблю вирощувати рослини». Можливість займатись професіями предметом праці яких є створення художніх об'єктів продемонстрували  $50,6 \pm 3,8\%$  першокурсників та  $38,9 \pm 3,2\%$  випускників, обравши твердження «Я вважаю, що в мене є схильності до художньої творчості», хоча за період навчання питома вага таких студентів достовірно зменшується ( $\chi^2=9,08$ ,  $p<0,01$ ).

Схильності до інших видів професійної діяльності виражені у студентів значно менше. Так, певна частина студентів,  $34,3 \pm 3,6\%$  першокурсників та  $28,0 \pm 2,9\%$  випускників, обрали твердження «Мені подобається розуміти суть принципів дії технічних об'єктів». Найбільше серед майбутніх фельдшерів осіб,  $63,7 \pm 3,7\%$  першокурсників і  $71,2 \pm 2,9\%$  випускників, яким не подобається (подобається відповідно  $14,0 \pm 2,7\%$  та  $11,8 \pm 2,1\%$ ) вирішувати проблеми, які пов'язані зі знаннями в галузі математики та фізики. Не хотіли б займатися професійною діяльністю, де потрібні знання законів точних наук  $54,1 \pm 3,8\%$  першокурсників та  $47,2 \pm 3,3\%$  випускників (хотіли б займатися такою діяльністю відповідно  $22,1 \pm 3,2\%$  та  $25,8 \pm 2,9\%$ ); робота з умовною символічною інформацією подобається  $35,5 \pm 3,7\%$  першокурсникам, однак у випускників інтерес до такого виду діяльності істотно зменшується ( $27,5 \pm 2,9\%$ ;  $\chi^2=23,06$ ,  $p<0,000$ ).

Аналіз відповідей респондентів на питання про мотиви вибору професії (рисунок) показав, що значна більшість студентів ( $79,8 \pm 2,9\%$ ) обирає професію медичного працівника свідомо для того, щоб виразити себе в професії, причому за час навчання сила цього мотиву істотно зростає (з  $76,2 \pm 3,3\%$  серед першокурсників до  $83,4 \pm 2,5\%$  серед випускників,  $\chi^2=6,33$ ,  $p<0,04$ ). В майбутній професії бачать мету свого життя більше  $\frac{2}{3}$  студентів ( $69,5 \pm 3,2\%$ ), однак в процесі навчання число тих хто так думає на  $13,2\%$  зменшилося (серед першокурсників  $74,4 \pm 3,3\%$ , випускників –  $64,6 \pm 3,1\%$ ;  $\chi^2=4,16$ ,  $p<0,04$ ). Обираючи професію, прагнули сформулювати перспективи свого життя  $70,1 \pm 3,3\%$  майбутніх фельдшерів ( $72,1 \pm 3,4\%$  першокурсників та  $68,1 \pm 3,1\%$  випускників). Шукали у майбутній професії безпеку для себе і своїх близьких  $88,4 \pm 2,4\%$  першокурсників порівняно з  $80,8 \pm 2,6\%$  випускників ( $\chi^2=5,13$ ,  $p<0,023$ ), задоволення пізнавальних потреб шукали  $70,6 \pm 3,3\%$  студентів, хоча в процесі навчання частота такої мотивації дещо зменшується ( $72,5 \pm 3,4\%$  першокурсників та  $68,6 \pm 3,1\%$  випускників;  $\chi^2=6,2$ ,  $p<0,044$ ). На жаль, досить значна частка студентів ( $41,8 \pm 3,5\%$ ) переваги своєї майбутньої спеціальності побачили в тому, що вона дає більше можливостей виїхати працювати в інші країни, де професія медика цінується більше, ніж в Україні і в процесі навчання частка таких студентів зростає ( $35,1 \pm 3,7\%$  першокурсників порівняно з  $48,5 \pm 3,3\%$  випускників;  $\chi^2=17,1$ ,  $p<0,001$ ).

Виявлено чітко виражену спрямованість майбутніх фельдшерів на професійну діяльність пов'язану з роботою з людьми ( $88,5 \pm 2,3\%$  учасників дослідження), що свідчить про відповідність

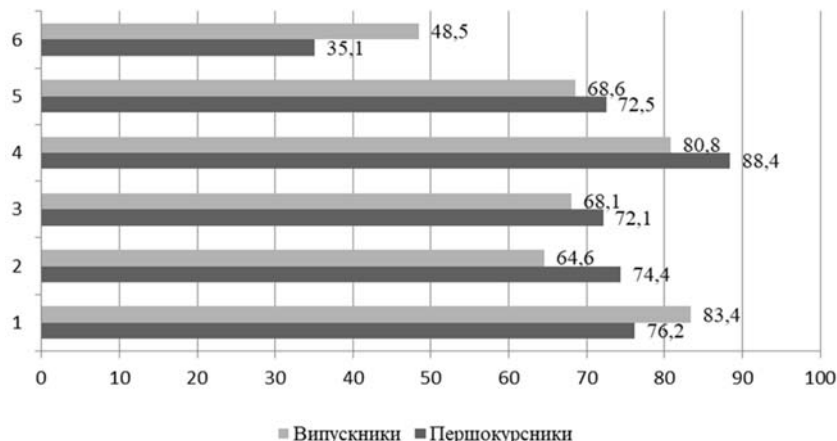


Рис. Основні фактори, що визначили вибір професії:

1. Бажаю виразити себе в професії.
2. В обраній професії бачу сенс життя.
3. Обираючи професію, прагнув/ла окреслити перспективи свого життя.
4. У майбутній професії шукаю безпеку для себе та своїх близьких.
5. У майбутній професії шукаю задоволення пізнавальних потреб.
6. Шукаю можливості виїхати туди, де моя професія цінується вище, ніж в Україні.

фесію медичного працівника свідомо для того, щоб виразити себе в професії, причому за час навчання сила цього мотиву істотно зростає (з  $76,2 \pm 3,3\%$  серед першокурсників до  $83,4 \pm 2,5\%$  серед випускників,  $\chi^2=6,33$ ,  $p<0,04$ ). В майбутній професії бачать мету свого життя більше  $\frac{2}{3}$  студентів ( $69,5 \pm 3,2\%$ ), однак в процесі навчання число тих хто так думає на  $13,2\%$  зменшилося (серед першокурсників  $74,4 \pm 3,3\%$ , випускників –  $64,6 \pm 3,1\%$ ;  $\chi^2=4,16$ ,  $p<0,04$ ). Обираючи професію, прагнули сформулювати перспективи свого життя  $70,1 \pm 3,3\%$  майбутніх фельдшерів ( $72,1 \pm 3,4\%$  першокурсників та  $68,1 \pm 3,1\%$  випускників). Шукали у майбутній професії безпеку для себе і своїх близьких  $88,4 \pm 2,4\%$  першокурсників порівняно з  $80,8 \pm 2,6\%$  випускників ( $\chi^2=5,13$ ,  $p<0,023$ ), задоволення пізнавальних потреб шукали  $70,6 \pm 3,3\%$  студентів, хоча в процесі навчання частота такої мотивації дещо зменшується ( $72,5 \pm 3,4\%$  першокурсників та  $68,6 \pm 3,1\%$  випускників;  $\chi^2=6,2$ ,  $p<0,044$ ). На жаль, досить значна частка студентів ( $41,8 \pm 3,5\%$ ) переваги своєї майбутньої спеціальності побачили в тому, що вона дає більше можливостей виїхати працювати в інші країни, де професія медика цінується більше, ніж в Україні і в процесі навчання частка таких студентів зростає ( $35,1 \pm 3,7\%$  першокурсників порівняно з  $48,5 \pm 3,3\%$  випускників;  $\chi^2=17,1$ ,  $p<0,001$ ).

#### Висновки

1. Виявлено чітко виражену спрямованість майбутніх фельдшерів на професійну діяльність пов'язану з роботою з людьми ( $88,5 \pm 2,3\%$  учасників дослідження), що свідчить про відповідність



психологічних та професійно важливих якостей обраній професії.

- Встановлено, що медичну професію студенти обирали мотивовано, з метою самовираження в ній і за час навчання сила цього мотиву істотно зростає. Проте роль окремих мотиваційних факторів вибору професії, таких як бачення в майбутній професії сенсу життя, задоволення своїх пізнавальних потреб, в процесі навчання послаблюється, що свідчить про певні прогалини в освітній підготовці молодших спеціалістів з вищою

освітою. Встановлена досить значна і зростаюча в процесі навчання мотивація до можливостей застосування своєї підготовки за межами України.

**Перспективи подальших досліджень.** В подальшому передбачається поглиблене вивчення особистісних характеристик, що впливають на професійну діяльність майбутніх фельдшерів, в тому числі їх психологічної адекватності вимогам професії – характеру, темпераменту, інтелекту, комунікативних та організаційних здатностей тощо.

## References

- Blinova ML, Zagajnov I.A. [Professional orientation of the personality of students]. *Obshestvo: sociologiya, psihologiya, pedagogika*. 2017; 4: 54-6. [Russian]
- Daukilas S, Dumchene A, Dumchyus A, Yakshovaite I. [Value orientations of medical students and their comparative analysis in the context of other professions]. *Sotsiologicheskie issledovaniya*. 2005; 9: 131-5. [Russian]
- Lekhan VM, Maksymenko OP. [Motives for choosing a profession by students of VMNZ levels of accreditation I-II]. *Profilaktychna medytsyna: zdobutky sohodennia ta pohliad u maibutnie: materialy nauk-prakt konf z mizhnarodnoiu uchastiu*. Dnepropetrovsk; 2016. 2016: 59-63. [Ukrainian]
- Smila NB. [Personality factors of psychological readiness of future physicians for professional activity]. *Problemy suchasnoi psykholohii*. 2017; 37: 423-33. DOI: <https://doi.org/10.32626/2227-6246.2017-37.%p> [Ukrainian]
- Filonenko MM. [Psychology of personality with the formation of the future doctor]: monohrafiia. Kyiv: Tsentр uchbovoi literatury; 2015; 334 p. [Ukrainian]

УДК 159.99:378.095

## СКЛОННОСТИ И МОТИВЫ ВЫБОРА ПРОФЕССИИ СТУДЕНТАМИ-БУДУЩИМИ ФЕЛЬДШЕРАМИ

Лехан В. М., Максименко О. П.

**Резюме.** Представитель каждого типа профессии имеет свой комплекс личностных качеств, которые способствуют успешному овладению профессией. Целью исследования было изучение склонностей и мотивов выбора медицинской профессии студентами по специальности «Лечебное дело» медицинских колледжей. Используя методику, предложенную С. Ю. Даукиласом с соавторами для изучения склонностей к будущей профессии и изучения мотивов выбора профессии, проанкетировано 401 студента, из них 42,9% студентов первого и 57,1% студентов последнего курсов обучения. Большинство респондентов, согласно склонностям, сделали выбор профессии по предмету труда типа «Человек-Человек». У 88,5±2,3%, будущих фельдшеров выражена направленность к профессиональной деятельности: работать с людьми, при этом, 66,2±3,5% студентов думают, что умеют решать конфликтные ситуации, а 73,1±3,1% студентов считают, что смогли бы терпеливо объяснять людям то, что им непонятно. Не нравятся решать проблемы, связанные со знаниями в области математики и физики 67,6±3,3% студентам, а 50,6±3,5%. не хотели бы заниматься профессиональной деятельностью, где требуются знания законов точных наук. Профессию медицинского работника 79,8±2,9% студентов выбирают сознательно для того, чтобы выразить себя в профессии, за время обучения сила этого мотива существенно возрастает (с 76,2±3,3% среди первокурсников до 83,4±2,5% у выпускников,  $p<0,04$ ). В будущей профессии видят цель своей жизни 69,5±3,2% студентов, однако в процессе обучения число тех, кто склонен так думать, на 13,2% уменьшилось ( $p<0,04$ ). Преимущество своей будущей специальности 41,8 ± 3,5% студентов видят в том, что она дает больше возможностей выехать работать в другие страны и в процессе обучения доля таких студентов растет (35,1±3,7% первокурсников по сравнению с 48,5±3,3% выпускников;  $p<0,001$ ).

**Ключевые слова:** склонности, мотивы, профессия, студенты, фельдшеры.

UDC 159.99:378.095

## Inclinations and Motives for Choosing a Profession for Students-Future Paramedics

Lekhan V., Maksymenko O.

**Abstract.** The representative of each type of profession has its own set of personal qualities that contribute to the successful mastery of the profession.



*The purpose of the study* was to study the inclinations and motives of the choice of the medical profession by students, in the specialty "General Medicine" of medical colleges.

*Material and methods.* We surveyed 401 students using the methodology proposed by S. Yu. Daukilas et al for the study of inclinations to the future profession and the study of the motives for choosing a profession. 42.9% of these students were freshmen and 57.1% were the fourth year students.

*Results and discussion.* The majority of respondents, according to their inclinations, made a profession choice in the job type "Man-Man". In  $88.5 \pm 2.3\%$ , future paramedics demonstrated focus on professional activities of working with people, while  $66.2 \pm 3.5\%$  of students thought they could solve conflict situations, and  $73.1 \pm 3.1\%$  of students believed that they could patiently explain to people what they did not understand. "I do not like to solve problems related to knowledge in the field of mathematics and physics" chose  $67.6 \pm 3.3\%$  for students, and  $50.6 \pm 3.5\%$  would not like to engage in professional activities that require knowledge of the laws of the exact sciences.  $79.8 \pm 2.9\%$  of students chose the profession of a medical worker consciously in order to express themselves in the profession. During the period of study the power of this motive increased significantly (from  $76.2 \pm 3.3\%$  among freshmen to  $83.4 \pm 2.5\%$  for graduates,  $p < 0.04$ ). In the future profession, the purpose of their life is  $69.5 \pm 3.2\%$  of students. However, in the process of learning, the number of those who are inclined to think so decreased by 13.2% ( $p < 0.04$ ).  $41.8 \pm 3.5\%$  of students saw the advantage of their future specialty in giving them more opportunities to go to work in other countries and in the learning process the proportion of such students was growing ( $35.1 \pm 3.7\%$  of freshmen compared to  $48.5 \pm 3.3\%$  graduates;  $p < 0.001$ ).

*Conclusions.* The study showed that the students were motivated to choose their medical profession with the method of self-reproducing for the first time and later the strength of this motive grew. The role of some motivational factors in the field of professional life, such as a personal pattern, personal life, self-satisfaction were not so well formed. We also fixed a great motivation to implement professional knowledge abroad.

**Keywords:** inclinations, motives, profession, students, paramedics.

*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 02.06.2019 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs04.05.319

УДК 612.613:616-092.9

Антипова Р. В.<sup>1</sup>, Комісова Т. Є.<sup>1</sup>, Смоленко Н. П.<sup>2</sup>, Сак А. Є.<sup>3</sup>

## ДОСЛІДЖЕННЯ СТАТЕВОЇ ПОВЕДІНКИ У САМЦІВ ЩУРІВ ПІСЛЯ ТРИВАЛОГО СПОЖИВАННЯ ЖИРІВ РІЗНОГО ПОХОДЖЕННЯ

<sup>1</sup>Харківський національний педагогічний університет ім. Г. С. Сковороди, Україна

<sup>2</sup>ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В. Я. Данилевського НАМН України»,  
Харків, Україна

<sup>3</sup>Харківська державна академія фізичної культури, Україна

antipowaraja@i.ua

Проблема впливу жирів різного походження вимагає детального вивчення на предмет їх безпеки щодо репродуктивної функції чоловіків. Це особливо актуально на тлі того, що рівень фертильності сучасної чоловічої популяції різко знижується. Статеві розлади досить широко поширені в світі та зустрічаються у кожного четвертого чоловіка. В Україні за допомогою до фахівців з сексуальними і андрологічними проблемами щорічно звертаються близько 50–60 тис. чоловіків. На сьогоднішній день близько 80% чоловіків визнають, що наявність проблем в сексуальній сфері серйозно відображається на якості життя.

У сучасному світі існує багато чинників, що негативно впливають на статеву систему чоловіків. Серед таких, що порушують репродуктивне здоров'я, велике значення мають стреси, споживання алкоголю, паління, хронічні захворювання та ін.

Дослідниками доведено важливу роль харчування в функціонуванні репродуктивної системи. Має значення зміна звичного харчового раціону, складу та кількості окремих інгредієнтів, що може вплинути на потяг та тривалість статевих актів. Відомо, що є продукти харчування, які навіть можуть послабити, або, навпаки, посилити сексуальну функцію (так звані «афродізіаки»).

Важливим провокуючим чинником розвитку репродуктивних порушень є надходження надлишку жирів з продуктами харчування.

Відомо, що ожиріння веде до еректильної дисфункції, що, в свою чергу, може приводити до чо-

ловічого безпліддя. Більш важкі наслідки для репродуктивного потенціалу чоловіків має стан ожиріння на тлі діабету 2 типу.

Продукція сучасної кулінарії, особливо фаст-фуд, відрізняється все більшим вмістом жирів. Тому споживання жирів і олій значно виросло, і при цьому, як правило, не враховується їхній жирнокислотний склад.

У статті розглянуті результати досліджень впливу жирів різного походження на статеву поведінку самців щурів. Досліджено статеві мотивації і оцінені показники статевої поведінки самців щурів. Виявлено збільшення рівня процептивних і зниження рецептивних реакцій на тлі тривалого споживання жирів різного походження. Відзначено, що тривале споживання всіх застосованих жирів справляє негативний вплив на статеву поведінку самців щурів.

**Ключові слова:** показники статевої поведінки, пальмова олія, соняшникова рафінована олія, маргарин.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Дослідження є фрагментом НДР «Вплив факторів навколишнього середовища на морфо-функціональний стан організму в онтогенезі», № державної реєстрації 0119UOC2219.

**Вступ.** Усі жирні кислоти ділять на насичені (в радикалі всі хімічні зв'язки одинарні) і ненасичені (коли в радикалі є один або декілька подвійних зв'язків). Разом з тим, слід відмітити, що існує

різниця у фізіологічній функції окремих жирних кислот [18, 26].

Відомо, що такі ненасичені жирні кислоти, як лінолева, ліноленова не синтезуються в організмі людини і надходять до нього лише з їжею, тому їх називають незамінними. Проте вони виконують важливу роль, зокрема входять до складу біомембран, а також здатні перетворюватися у біологічно активні сполуки, які мають властивості регуляторів фізіологічних процесів [26]. Жоден з харчових жирів не задовольняє повністю фізіологічним потребам людини і за своїм жирнокислотним складом далекий від ідеальної формули жирового харчування. Так, у соняшниковій олії, яку найбільш часто споживають в Україні, міститься 60% лінолевої кислоти від загальної кількості жирних кислот, однак відсутні інші незамінні жирні кислоти. Молочний жир має велику кількість пальмітинової кислоти (C16:0) – 26–29%, тоді як рекомендований вміст цієї кислоти не повинен перевищувати 15% [18]. Серед рослинних олій особливе місце займає пальмова олія, споживання якої з кожним роком зростає, хоча вона містить до 50% пальмітинової кислоти.

У свою чергу відомо, що споживання надмірної кількості жирів викликає ожиріння [2], що часто призводить до розвитку атеросклерозу [4], метаболічного синдрому та цукрового діабету 2 типу [17], а також порушує баланс статевих гормонів [3]. Раціон з надмірним споживанням жирів є причиною і розвитку дисбактеріозу у щурів [8], негативних змін у печінці та сироватці крові [4].

Автори інших досліджень, проведених на щурах віку 1, 3, 6 і 12 місяців, підтверджують, що починаючи з раннього віку та до 12 місяців життя щурів склад жирних кислот печінки тварин знаходиться в тісній залежності від жирового компонента раціону [27, 28].

Найбільшою мірою це проявлялося при споживанні жирів, що містять підвищену кількість пальмітинової кислоти (пальмова олія та вершкове масло). Також аналіз сучасної наукової літератури показує, що рафінована пальмова олія та пальмова олія, яку піддавали термообробці, негативно впливають на здоров'я людини, зокрема на її імунну та серцево-судинну системи [5, 25].

Про патогенну дію насичених жирних кислот, особливо пальмітинової (C16:0), і надлишку в їжі лінолевої кислоти (C18:2), що становить основу переважної кількості рослинних олій (соняшnikової, кукурудзяної, соєвої) свідчать й інші дослідники [6].

Лінолева кислота служить джерелом утворення простагландинів, що беруть участь в регуляції артеріального тиску, активності системи згортання крові, запальних реакцій, а також здатних перешкоджати процесу канцерогенезу [1].

Разом з тим надлишок лінолевої кислоти може чинити негативний вплив, так як потреба людини в лінолевої жирної кислоті вельми обмежена (не більше 6–7 г/добу) [11].

Дані про вплив пальмової олії на репродуктивну функцію експериментальних тварин на тепер неоднозначні. Так, прийом протягом двох місяців пальмової олії зі свіжого, замороженого або пастеризованого пальмового соку покращує фертильність у самців щурів лінії Вістар. Однак, її споживання протягом тривалого періоду (більше двох місяців) призводить до некротичних змін у сім'яниках. Також слід зазначити, що прийом олії з пастеризованого пальмового соку негативно впливає на репродуктивні показники у самців [22].

Аналіз літературних джерел показав, що тривалий прийом в їжу рослинних жирів щурами протягом 6 тижнів призводить до збільшення маси тіла в динаміці і виникнення аліментарного ожиріння 2–3 ступеня. Показано, що споживання надмірної кількості жирів впливає на якість сперми, знижуючи рухливість сперматозоїдів, при цьому не впливаючи на інші параметри сперматозоїдів. У свою чергу зміна рухливості сперматозоїдів викликає невелике зниження потенціалу фертильності. Ці данні свідчать про те, що раціон з надмірним споживанням жирів може привести до погіршення фертильності самців щурів [21, 25].

З урахуванням постійно зростаючого споживання олій у світі та інтеграції України у світову економіку, існує необхідність проведення науково-експериментальних досліджень впливу олій на репродуктивний стан організму людини при їх вживанні.

На даний час залишається нез'ясованим питання впливу хронічного вживання харчових рослинних олій різного виду (натуральна, гідрогенізована, рафінована) та походження (пальмова або соняшnikова) на репродуктивну функцію чоловіків, зокрема на статеву поведінку. Зважаючи на неоднорідність популяції людей, а також обмежену можливість вивчення статевої поведінки людини з точки зору етичних проблем, більш доцільне досліджувати ці питання в експерименті.

**Метою дослідження** було вивчення впливу тривалого споживання жирів різного походження на показники статевої поведінки самців щурів.

**Матеріал та методи дослідження.** Експеримент проводили на 7 місячних самцях щурів популяції Wistar (WAG) масою 230–280 г. Перед початком експерименту щури-самці рандомізовані на групи по 7 тварин у кожній.

Утримання тварин та експериментальне дослідження проводилися відповідно до положень «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментів та

інших наукових цілей» (Страсбург, 2005), «Загальних етичних принципів експериментів на тваринах», ухвалених V національним конгресом з біоетики (Київ, 2013).

До стандартного раціону експериментальних груп впродовж 75 діб додатково додавали жири у розрахунку 30 г/кг маси, що перевищувало добову норму в 1,5 рази.

Тварини групи «Пальмова олія» споживали у твердому стані пальмову олію (ТМ «Delta Wilmar»), яка на 90% складається з насичених жирних кислот, в основному пальмітинової. Тварини групи «Рафінована олія» – соняшникову рафіновану олію вітчизняного виробника. До складу рафінованих олій входять ненасичені жирні кислоти, у тому числі 40% незамінних (переважно лінолева), а також достатньо велика кількість транс-жирів, що утворюються при очищенні натуральної олії з отриманням рафінованої. Крім того рафінація знижує вміст біологічно активних компонентів. Тварини групи «Маргарин» – твердий маргарин вітчизняного виробника. Аналіз жирнокислотного складу вітчизняних твердих маргаринів свідчить, що він не зовсім повноцінний для харчування людини. У маргаринах практично у нормі знаходиться кількість лінолевої кислоти (не менше 20%), вміст насичених жирних кислот не перевищує 30%, недостатній вміст олеїнової кислоти і великий вміст транс-жирів [16].

Контрольна група утримувалася на стандартному раціоні (зернопродукти, гранульовані комбікорми, свіжі овочі та жири різного походження). Всі тварини отримували питну воду *ad libitum*.

Статеву поведінку досліджували 15 хвилин у парному тесті з рецептивною самкою після оварієктомії у присмерковий час. Рецептивність у оварієктомованих самок викликали послідовним введенням олійних розчинів  $E_2$  дипропіонату (10 мкг на щура, п/ш) за 48 годин та прогестерону (500 мкг на щура, п/ш) за 4–5 годин до тесту.

Відомо, що активність статевої поведінки самців залежить від їхнього сексуального досвіду [10]. Для отримання у щурів статевого досвіду і формування стереотипних реакцій, кожний самець тричі мав контакт з рецептивною самкою раз на тиждень впродовж 15 хв. У першому тесті статеву активність щурів була низькою, але вона зростала від тесту до тесту.

Відносно стабільними стали показники статевої поведінки самців щурів після третього контакту з самками. Рівень статевої активності самців оцінювали за результатами четвертого тесту.

У тесті з рецептивною самкою визначали кількість наближень самця до самки з обнюхуванням аногенітальної області, кількість садок, інтромісій та еякуляцій. Оцінювали часові показники: латентність садки, інтромісії, еякуляції, розраховували тривалість постеякуляторного інтервалу (час між еякуляцією та початком наступної серії прояву статевої активності), коефіцієнт садки/інтромісії.

Враховуючи відповідність розподілу даних у вибірках закону нормального розподілу отримані дані представлені як середнє арифметичне ( $\bar{x}$ ) та його похибка ( $S_{\bar{x}}$ ). Розбіжності між групами вважали статистично достовірними при  $P \leq 0,05$  за критеріями  $\chi^2$  для якісних і для множинних порівнянь.

**Результати дослідження.** Статева поведінка є невід'ємною складовою статевої функції забезпечується двома регуляторними механізмами: центральним, що визначає мотиваційний компонент (статевий потяг), та периферичним, який керує безпосередньо копуляцією.

У контрольних самців щурів статеву поведінку характеризувалася стабільними показниками та наявністю всіх її складових (табл. 1). Кінцевого елементу парувальної поведінки – еякуляції, за час тесту досягло 100% щурів. Один самець (14%) встиг розпочати другий тур парування, рефрактерний період (інтервал між еякуляцією та першою інтромісією другої серії парувань) у нього становив 180 с.

У групі «Пальмове масло» всі елементи статевої поведінки виявлені тільки у 57% самців. Один самець цієї групи мав пригнічений вигляд і взагалі

**Таблиця 1** – Показники статевої поведінки самців щурів після тривалого споживання жирів різного походження

| Група                        |                | Маргарин, n=7             |                           |                           |                           |
|------------------------------|----------------|---------------------------|---------------------------|---------------------------|---------------------------|
| Показник                     |                | $\bar{x} \pm S_{\bar{x}}$ | $\bar{x} \pm S_{\bar{x}}$ | $\bar{x} \pm S_{\bar{x}}$ | $\bar{x} \pm S_{\bar{x}}$ |
| Садки:                       | кількість      | 3,14±0,6                  | 4,67±0,84                 | 3±1,05                    | 5,33±0,7*                 |
|                              | латентність, с | 167±35                    | 238±75                    | 294±131                   | 213±56                    |
| Інтромісії:                  | кількість      | 17,14±1,7                 | 10,33±0,8                 | 5,00±0,58*                | 8±0,0*                    |
|                              | латентність, с | 223±34                    | 343±63                    | 448±172                   | 195                       |
| Еякуляції:                   | кількість      | 1,0±0,0                   | 0,57±0,20                 | –                         | –                         |
|                              | латентність, с | 704±49                    | 870±16                    | –                         | –                         |
| Обнюхувань самки             |                | 12,57±1,7                 | 11,43±1,5                 | 14±1,84                   | 21,57±1,59*               |
| Постеякуляторний інтервал, с |                | 180                       | –                         | –                         | –                         |
| Коефіцієнт Садки/Інтромісії  |                | 0,19±0,04                 | 0,45±0,07                 | 0,48±0,26                 | 0,75±0,0                  |

**Примітка:** \* – статистично значущі відмінності від групи Контроль ( $P = 0,05$ ).

не виявляв статевого потягу. При аналізі складових статевої поведінки самців щурів групи «Пальмове масло» встановлено, що показники залицяльної поведінки (кількість наближень до самки) не відрізнялися від контрольних (табл. 1). Кількість інтромісій у самців цієї групи мала тенденцію до зниження, і дещо збільшувалася їх тривалість у порівнянні з контрольною. У трьох з семи самців інтромісії не закінчувалися еякуляцією ( $p > 0,05$ ) і жоден самець не розпочав другий тур спарювання.

У групі «Маргарин» у 2-х самців (29%) відсутні всі прояви статевої поведінки. Парувальна поведінка у самців щурів групи «Маргарин» спостерігалася лише у трьох з семи щурів (43%). Залицяльний компонент статевої поведінки у цих самців не відрізнявся від групи «Контроль» і групи «Пальмова олія». Також у них відмічено статистично значуще зменшення (у 3 рази,  $P < 0,05$ ) частоти ефективних копулятивних реакцій – інтромісій порівняно з групою «Контроль» та статистично не значиме зменшення (майже у 2 рази) порівняно з групою «Пальмове масло». Варто зазначити, що у даній групі впродовж тесту жоден самець не досяг еякуляції (у контрольній групі 100%, у групі «Пальмове масло» – 57%).

У групі самців «Рафінована олія» відмічається збільшення кількості самців у яких відсутні всі прояви статевої поведінки. Лише у 3 самців (43%) з семи наявні прояви залицяльної поведінки, кількість елементів якої збільшувалася у порівнянні з групою «Контроль» та з групами «Пальмове масло» і «Маргарин» (табл. 1). У порівнянні з групою «Контроль» ці відмінності були статистично значимі ( $P < 0,05$ ). У самців цієї групи відмічено тенденцію до збільшення і кількості садок у порівнянні з іншими групами. Проте, елементи копулятивної поведінки спостерігали лише у одного самця (14%), (у контрольних самців 100%, у самців групи «Пальмове масло» – 86%, у самців групи «Маргарин» –

43%). У цього щура відмічено у 2 рази менше кількості інтромісій, у порівнянні з групою «Контроль» (табл. 1) Кінцевого елементу статевої поведінки (еякуляції) впродовж тесту не досяг жоден самець цієї групи.

**Обговорення.** Таким чином, у самців щурів після тривалого споживання жирів різного походження реєструється активація залицяльної поведінки, проте у них зменшується частка тварин з копулятивною поведінкою, активність якої знижується, і зовсім пригнічується спроможність самців цих груп до еякуляції.

Ймовірно причиною порушень статевої поведінки щурів, харчовий раціон яких доповнений жирами різного походження, може бути зміна у метаболізмі статевих гормонів, що створюють фон для повноцінного функціонування центрів регуляції статевої поведінки [7]. Відомо, що переважна кількість тестостерону та естрадіолу метаболізуються у печінці, тому її стан є визначальним для збереження нормального балансу андрогени/естрогени, який може змінюватись при надмірному навантаженні жирами та змінами у функціонуванні печінки [15].

#### Висновки

1. Тривале споживання всіх застосованих жирів справляє негативний вплив на статеву поведінку самців щурів.
2. При навантаженні раціону щурів пальмовою олією відмічені найменші негативні наслідки для статевої поведінки.
3. Уживання гідрогенізованої (маргарин) або рафінованої олії пригнічує копулятивну активність та спроможність до еякуляції самців щурів.

**Перспективи подальших досліджень.** У подальших дослідженнях планується визначення вмісту статевих гормонів у сироватці крові самців щурів з метою вивчення впливу довгострокового споживання рослинних жирів на чоловічу репродуктивну функцію, зокрема, секреторну функцію статевих залоз.

#### References

1. Alkevich YeL, Statsenko YeA, Korolevich MP, Kutnyakhova LV. Opredeleniye biologicheskoy tsennosti rastitel'nykh masel. *Meditsinskiy zhurnal. Minsk.* 2009; 2: 23-5. [Russian]
2. Antipova RV, Komisova TE, Sak AE. Rizik viniknennya porushennya zdorov'ya lyudini pri spozhivanni pal'movoї olії. *Ukrain'skiy zhurnal meditsiny, biologiyi i sportu.* 2018; 3(6(15)): 275-8. doi: 10.26693/jmbs03.06.275 [Ukrainian]
3. Bondarenko VM, Maleyev VV, Likhoded VG. Kishechnaya mikroflora, ozhireniye i diabet 2 tipa. *ZHMEI.* 2014; 3: 42-9. [Russian]
4. Vasyuk VL, Gozhenko AI, Levitskiy AP. Biokhimicheskiye pokazateli sostoyaniya pecheni krysa, poluchivshikh vysokoroskikh ratsionny. *Aktual'nyye problemy transportnoy meditsiny: navkolishn seredovishche; profesiyne zdorov'ya; patologiy.* 2015; 1(39): 142-8. [Russian]
5. Velichko VI, Tkachuk VV, Levitskiy AP. Razvitiye disbioza v tkanyakh krysa, poluchavshikh vysokozhirovoy ratsion. *J Health Sciences.* 2014; 4(12): 84-92. [Russian]
6. Velichko VI, Tkachuk VV, Levitskiy AP. Vliyaniye raznykh pishchevykh zhirov na uroven' lipidov krovi krysa. *J Health Sciences.* 2014; 4 (11): 377-85. [Russian]



7. Gladkova AI, Smolenko NP, Somova YeV, Selyukova NYu. Polovoye povedeniye krysa posle naznacheniya fitoestrogenov v raznyye periody ontogeneza. *Problemi endokrinnoy patologii*. 2009; 4: 85-93. [Russian]
8. Doronin AF, Shenderov BA. *Funktsional'noye pitaniye*. M: Grant; 2002. 296 s. [Russian]
9. Zaychenko AV, Andriyanenkov AV, Yaroshenko IV. Perspektivy sozdaniya novykh korrektorov seksual'nykh rass-troystv na osnove substansiy prirodnoho proiskhozhdeniya. *Provizor*. 2009; 11. Available from: <http://www.provcom.ua> [Russian]
10. Lapach SN, Gubenko AV, Babich PN. *Statisticheskiye metody v mediko-biologicheskikh issledovaniyakh s is-pol'zovaniyem Excel*. Kiev: MORION; 2001. 408 s. [Russian]
11. Levchenko YeM. Vliyaniye vysokoooleinovogo podsolnechnogo masla na sodержaniye lipidov v pecheni i syvorotke krovi krysa. *Vísnik mors'koï meditsini*. 2016; 1: 84-8. [Russian]
12. Luchits'kyy YeV, Luchits'kyy VYe, Tron'ko MD. CholoVíchiy gíponadizm. *Mízhnarodniy endokrinologíchniy zhurnal*. 2017; 13(4): 81-9.
13. Nikitin AI, Sergeyev OV, Suvorov AN. *Vliyaniye vrednykh faktorov na reproduktivnyuyu, endokrinnyuyu sistemu i epige-nom*. IOGen RAN. M: Akvarel; 2016. 384 s. [Russian]
14. Oberlis D, Kharland B, Skal'nyy A. *Biologicheskaya rol' makro- i mikroelementov u cheloveka i zhivotnykh*. SPb: Nauka; 2008. 250 s. [Russian]
15. Ter-Avanesov GV. *Problemy reproduktivnogo zdorov'ya muzhchin*. M: NTS AGiP RAMN; 2004. [Russian]
16. Timchenko VK, Yazykova IM, Yakovleva YuS. Fiziko-khimicheskiye i fiziko-mekhanicheskiye pokazateli otechestven-nykh tverdykh margarinov. *Vestnik NTU «KHPi»*: *Novyye resheniya v sovremennykh tekhnologiyakh*. Khar'kov. 2008; 3: 78-82. [Russian]
17. Titov VN. Vysokoye sodержaniye pal'mitinovoy zhirnoy kisloty v pishche - osnovnaya prichina povysheniya urovnya kholesterina lipoproteinov nizkoy plotnosti i ateromatoza intimy arterii. *Klin labor diagnostika*. 2013; 2: 3-10. [Russian]
18. Titov VN, Lisitsyn DM. *Zhirnyye kisloty. Fizicheskaya khimiya, biologiya i meditsina*. Tver: Triada; 2006. 672 s. [Russian]
19. Erhabor JO, Idu M. Aphrodisiac potentials of the ethanol extract of Aloe barbadensis Mill. root in male Wistar rats. *BMC Complement Altern Med*. 2017; 17(1): 360. PMID: 28693591. PMCID: PMC5504857. DOI:10.1186/s12906-017-1866-1
20. Gbankoto A, Anago E, Houndjo PA, Adjahouinou DC, Gbaguidi F. Effect of aqueous and Ethanol extracts of Caes-alpinia bonduc root on sexual behaviour of male Wistar rats. *Intl J of Multidiscipl and Current Res*. 2015; 3: 1137-41.
21. Ibanez CA, Erthal RP, Ogo FM, Peres MNC, Vieira HR, Conejo C, et al. A high fat diet during adolescence in male rats negatively programs reproductive and metabolic function which is partially ameliorated by exercise. *Front Physiol*. 2017 Nov 2; 8: 807. PMID: 29163186. PMCID: PMC5673641. DOI:10.3389/fphys.2017.00807
22. Ikegu TM, Okafor GI, Ochiogu IS. Vliyaniye metodov konservatsii soka maslichnoy pal'my (Elaeis guineensis) na re-produktivnyye pokazateli samtsov krysa linii Vistar. *J Med Food*. 2014; 17(12): 1368-74. [Russian] PMID: 25101691. PMCID: PMC4259188. doi: 10.1089/jmf.2013.0087
23. Jia YF, Feng Q, Ge ZY, Guo Y, Zhou F, Zhang KS, et al. Obesity impairs male fertility through long-term effects on sper-matogenesis. *BMC Urol*. 2018; 18(1): 42-50. PMID: 29769123. PMCID: PMC5956917. DOI: 10.1186/s12894-018-0360-5
24. Dzhashtin La, Roberts NK, Feysal A. Diyeta i muzhskoye seksual'noye zdorov'ye. *Sex Med Rev*. 2018; 6: 54-68. [Russian] PMID: 28778698. doi: 10.1016/j.sxmr.2017.07.004
25. Kolotkin RL, Binks M, Crosby RD, Ostbye T, Gress RE, Adams TD. Obesity and sexual quality of life. *Obesity (Silver Spring)*. 2006; 14(3): 472-9. PMID: 16648619. DOI: 10.1038/oby.2006.62
26. Levitsky AP, Potapova IL. Fatty food, fatty acids, Healthy sunflower olive. *Intern. J Food a Nutrition sciences*. 2015; 4(3): 15-20.
27. McPherson NO, Lane M. Male obesity and subfertility, is it really about increased adiposity? *Asian J Androl*. 2015; 17: 450-8. PMID: 25652636. PMCID: PMC4430951. DOI: 10.4103/1008-682X.148076
28. Mohamed Ahmed Abd El Salam. Obesity, an enemy of male fertility: a mini review. *Oman Med J*. 2018; 33(1): 3-6. PMID: 29467992. PMCID: PMC5798797. DOI: 10.5001/omj.2018.02

УДК 612.613:616-092.9

# **ИССЛЕДОВАНИЕ ПОЛОВОГО ПОВЕДЕНИЯ У САМЦОВ КРЫС ПОСЛЕ ДЛИТЕЛЬНОГО ПОТРЕБЛЕНИЯ ЖИРОВ РАЗЛИЧНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ**

**Антипова Р. В., Комисова Т. Е., Смоленко Н. П., Сак А. Е.**

**Резюме.** Проблема влияния жиров разного происхождения требуют детального изучения на предмет их безопасности в отношении репродуктивной функции мужчин, что особенно актуально на фоне резко снижающегося уровня фертильности современной мужской популяции. Половые расстройства достаточно широко распространены в мире и встречаются у каждого четвертого мужчины. В Украине за помощью к специалистам с сексуальными и андрологическими проблемами ежегодно обращаются около 50–60 тыс. мужчин. На сегодняшний день около 80% мужчин признают, что наличие проблем в сексуальной сфере серьезно отражается на качестве жизни. В современном мире существует много факторов, негативно влияющих на половую систему мужчин. Негативное влияние на репродуктивное здоровье оказывают

стрессы, употребление алкоголя, курение, хронические заболевания и др. Исследователями доказана важная роль питания в функционировании репродуктивной системы. Имеет значение изменение привычного пищевого рациона, состава и количества отдельных ингредиентов, которые могут повлиять на половое влечение и продолжительность полового акта. Известно, что есть продукты питания, которые могут ослабить или, наоборот, усилить сексуальную функцию (так называемые «афродизиаки»). Важным провоцирующим фактором развития репродуктивных нарушений является поступление избытка жиров с продуктами питания. Известно, что ожирение ведет к эректильной дисфункции, что, в свою очередь, может приводить к мужскому бесплодию. Более тяжелые последствия для репродуктивного потенциала мужчин имеет состояние ожирения на фоне диабета 2 типа. Продукция современной кулинарии, особенно фаст-фуд, отличается все большим содержанием жиров. Поэтому потребление жиров и масел значительно выросло, и при этом, как правило, не учитывается их жирнокислотный состав. В статье рассмотрены результаты исследований влияния жиров различного происхождения на половое поведение самцов крыс. Исследованы половые мотивации и оценены показатели полового поведения самцов крыс. Выявлено увеличение уровня процептивных и снижение рецептивных реакций на фоне длительного потребления жиров различного происхождения. Отмечено, что длительное потребление всех применяемых жиров оказывает негативное влияние на половое поведение самцов крыс.

**Ключевые слова:** показатели полового поведения, пальмовое масло, подсолнечное рафинированное масло, маргарин.

UDC 612.613:616-092.9

# **Study of Sexual Behavior of Male Rats after Prolonged Consumption of Fats of Different Origin**

**Antipova R. V., Komisova T. Ye., Smolenko N. P., Sak A. Ye.**

**Abstract.** The article examines the results of studies on the influence of fats of various origins on the sexual behavior of male rats. Sexual disorders are widespread in the world and occur in every fourth person. In Ukraine about 50–60 thousand men address professionals with sexual and andrological problems annually. Today, about 80% of men recognize that problems in sexual sphere seriously affect the quality of life. In modern world, there are many factors that negatively affect the male reproductive system. The problems which violate reproductive health are the following: stress, alcohol consumption, smoking, chronic diseases, etc. Researchers have proved the important role of nutrition in the functioning of the reproductive system. It is important to change the habitual diet, the composition and amount of some ingredients, which may affect the length of the sexual activity. It is known that there are products that may even weaken or, conversely, enhance the sexual function (the so-called "aphrodisiacs"). An important provocative factor in the development of reproductive disorders is the excessive intake of fats with food. It is known that obesity leads to erectile dysfunction, which, in turn, can lead to male infertility. Severer consequences for reproductive ability of men arise with obesity on the background of type 2 diabetes. Products used in modern cooking, especially fast food, are characterized by increased fat content. Therefore, the consumption of fat and oil has grown significantly, without taking into account their fatty acid composition. It is known that such unsaturated fatty acids as linoleic and linolenic, are not synthesized in the human body and get into it only with food, so they are called irreplaceable. However, they play an important role: in particular, they form part of the biomembrane, and can also be converted into biologically active compounds that have the properties of regulators of physiological processes. None of the dietary fats fully meet physiological needs of humans and their fatty acid composition is far from the ideal formula of fatty foods. In turn, it is known that the consumption of excessive amounts of fat causes obesity, which often leads to the development of atherosclerosis, metabolic syndrome and type 2 diabetes, and also violates the balance of sex hormones. The ever-increasing consumption of fat and oil in the world and the integration of Ukraine into the world economy stimulate scientific and experimental studies of fat and oil effect on the reproductive state of human body. At present, the issue of the influence of chronic consumption of edible vegetable oils of different species (natural, hydrogenated, refined) and origin (palm or sunflower) on the reproductive function of men, in particular sexual behavior, remains unclear. Taking into account the heterogeneity of the human population, and the limited ability to study sexual intercourse from the point of view of ethical issues, it is more appropriate to explore these issues in the experiment on rats.

**Keywords:** indicators of sexual behavior, palm oil, refined sunflower oil, margarine.

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

Стаття надійшла 08.06.2019 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs04.05.325

УДК 616.692:612.014.482:615.256.4:616-08

Бречка Н. М.

## ПОКАЗНИКИ ГОРМОНАЛЬНОГО СТАТУСУ САМЦІВ ЩУРІВ ПІСЛЯ ЗАСТОСУВАННЯ ПРЕПАРАТІВ ПРИРОДНОГО ПОХОДЖЕННЯ В УМОВАХ ДОБРОЯКІСНОЇ ГІПЕРПЛАЗІЇ ПЕРЕДМІХУРОВОЇ ЗАЛОЗИ

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

natalia-ipep@i.ua

До основних факторів ризику виникнення доброякісної гіперплазії передміхурової залози відносять вік пацієнта, гормональні зміни (абсолютна або відносна андрогенна недостатність), сексуальну дисфункцію, надлишкову вагу, соціальні та географічні умови, зниження імунного захисту організму, порушення крово- і лімфообігу в органах малого тазу, інфекції, тощо. Хронічний простатит часто поєднується з уретритом, везикулітом або аденомою передміхурової залози. Сучасні дослідження свідчать про важливий взаємозв'язок між хронічним простатитом та доброякісною гіперплазією передміхурової залози. Популярність простатопротекторів природного походження обумовлена їх комплексною дією на різні патогенетичні ланки доброякісної гіперплазії передміхурової залози, достатньою ефективністю при мінімальному ризику розвитку побічних реакцій, високою довірою пацієнтів, доброю переносимістю, сприятливим фармакоекономічним профілем. Доброякісну гіперплазію передміхурової залози викликали внутрішньочеревинним веденням сульпіриду (Еглоніл) в дозі 40 мг/кг маси тіла тварин протягом 30 днів. При цьому розвивається гіперплазія латеральних частин передміхурової залози, що корелює з аналогічними патологічними змінами передміхурової залози у людини. Модель доброякісної гіперплазії передміхурової залози пов'язана з порушенням синтезу тестостерону у сім'яниках за рахунок недостатньої функції передміхурової залози, збільшення вмісту пролактину та естрадіолу, що і провокує проліферативні зміни в органі. Доброякісна гіперплазія передміхурової залози, яка була викликана внутрішньочеревинним веденням сульпіриду (Еглоніл) в дозі 40 мг/кг маси тіла тварин протягом 30 днів, призвела до порушення функціонування передміхурової залози, що характеризувалося суттєвим зниженням андрогенної насиченості організму тварин, а саме зменшенням маси передміхурової залози, підвищенням активності ферменту КФ та знижен-

ням рівня Тс в сироватці крові, а також зниженням вмісту фруктози в сім'яних пухирцях. Препарати Хондрітину сульфат та Хондрітину сульфат + Трибестан мають простатопротекторні властивості, за умов сульпірид-індукованої моделі доброякісної гіперплазії передміхурової залози, і за ефективністю дії перевищують препарат порівняння Простаплант форте. При застосуванні препаратів Трибестан та «Біоглобін-У» відбувалося поступове відновлення андрогенної насиченості організму та покращення функціонування репродуктивної системи самців щурів і за ефективністю дії не перевищують дію препарату порівняння Простаплант форте.

**Ключові слова:** хронічний простатит, доброякісна гіперплазія передміхурової залози, гормональний статус, Хондрітину сульфат, плацента.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Роботу виконано у рамках теми «Механізми розвитку, діагностика та терапія безпліддя у осіб з дисфункцією статевих залоз та коморбідною патологією», № держ. реєстрації 0116U007259.

**Вступ.** Відомо, що тривалий хронічний простатит (ХП) призводить до склерозу передміхурової залози (ПЗ), розвитку доброякісної гіперплазії передміхурової залози (ДГПЗ) та тяжких форм ниркової недостатності, чоловічого безпліддя та еректильної дисфункції [9–10]. Так, останнім часом збільшується кількість хворих із ДГПЗ, що є найпоширенішим захворюванням сечостатевої системи чоловіків середнього та похилого віку. Отже, ХП це не тільки медичний аспект проблеми, а й соціальний, оскільки різко знижується якість життя чоловіків. ДГПЗ розвивається у наслідок порушення механізмів регуляції [9–10, 16].

До основних факторів ризику виникнення ДГПЗ відносять вік пацієнта, гормональні зміни (абсолютна або відносна андрогенна недостатність), сексуальну дисфункцію, надлишкову вагу, соціальні

та географічні умови, зниження імунного захисту організму, порушення крово- і лімфообігу в органах малого тазу, інфекції, тощо. ХП часто поєднується з уретритом, везикулітом або аденомою передміхурової залози. Сучасні дослідження свідчать про важливий взаємозв'язок між ХП та ДГПЗ. Що стосується ефективності лікування порушень репродуктивної системи при уживанні лікарських засобів, в тому числі й препаратів природного походження, то за даними різних авторів, вона складає до 60% [9]. За статистичними даними приблизно 35% хворих на ХП і 25% – з ДГПЗ вживають фіто-, органопрепарати, вітаміни. Простатопротектори природного походження мають перевагу за рахунок їхньої комплексної дії на різні патогенетичні ланки ДГПЗ, також ця група препаратів має достатню ефективність при мінімальному ризику розвитку побічних реакцій та добру переносимість [1, 2, 13].

Таким чином, проведення пошуку засобів корекції порушень функціонування чоловічої статевої системи, з метою поліпшення якості життя, та дослідження препаратів з потенційно новими механізмами простатопротекторної дії зокрема хондроїтину сульфату та водно-сольового екстракту плаценти, є актуальними питаннями сучасної андрології.

**Мета дослідження** – дослідити показники гормонального статусу самців щурів за умов експериментальної сульпірид-індукованої моделі ДГПЗ та корекції препаратами природного походження.

**Матеріал і методи дослідження.** Поглиблене вивчення простатопротекторної активності препаратів проводили на білих нелінійних самцях щурів масою 300–350 г на моделі доброякісної гіперплазії передміхурової залози, яку викликали внутрішньочеревинним веденням сульпіриду (Еглоніл, серія 0Y018, 0Y019, № UA/3818/03/01, Sanofi Aventis, Україна) в дозі 40 мг/кг маси тіла тварин протягом 30 днів [1, 15]. При цьому розвивається гіперплазія латеральних частин ПЗ, що корелює з аналогічними патологічними змінами ПЗ у людини [15].

Після моделювання ДГПЗ щурам вводили препарати Хондроїтин сульфат, Хондроїтин сульфат у поєднанні з Трибестаном, препарат Трибестан (виробництва компанії «Sopharma», Болгарія) та препарат «Біоглобін-У» (протеїнізований водно-сольовий екстракт із плаценти людини, до складу якого входять – поліпептиди 3,5–7%, амінокислоти 50–60%, аміноцукри 4–5%, гексуронові кислоти 8–9%, виробництва компанії ЗАТ «Біолік», м. Харків. Препаратом порівняння обрано Простаплант форте (виробництва компанії «Schwabe», Німеччина).

Тварини були розподілені на такі групи: 1 гр. – інтактний контроль; 2 гр. – контрольна патологія (сульпірид-індукована ДГПЗ); 3 гр. – контрольна патологія + введення препарату Простаплант фор-

те у дозі 35 мг/кг; 4 гр. – контрольна патологія + введення субстанції Хондроїтина сульфату у дозі 60 мг/кг; 5 гр. – контрольна патологія + введення препарату Трибестан у дозі 60 мг/кг; 6 гр. – контрольна патологія + введення Хондроїтину сульфат у поєднанні з Трибестаном у вищезначених дозах та 7 гр. – контрольна патологія + введення препарату «Біоглобін-У» у дозі 200 мкл/кг.

Препарати вводили у лікувальному режимі з 30-го по 51-й день експерименту, після завершення моделювання ДГПЗ. З урахуванням патогенезу і клінічних проявів захворювання та лабораторних показників у людини, які є діагностично значимими при хронічному простатиті, нами були відібрані параметри оцінки загального стану тварин з ураженням ПЗ та розроблені критерії оцінки ефективності препаратів, що вивчаються. У кожній групі кількість тварин складала по 8 самців-щурів. Після закінчення дослідження щурів виводили експерименту шляхом швидкої декапітації під легким ефірним наркозом на 52 добу експерименту [8, 11].

Після декапітації тварин, виділяли та зважували вентральну передміхурову залозу (ВПЗ) та сім'яні пухирці (СП).

Вміст фруктози у СП визначали загальновідомим методом Бокуняєвої [4]. За допомогою кінетичного методу (з нафтилфосфатом) стандартного комерційного набору DAC-SpectroMed s.r.l. (Молдова) визначалася активність кислої фосфатази (простатичної – з реагентом «Тартрат»). Також визначали вміст тестостерону (Тс) в сироватці крові імуноферментним методом, використовуючи стандартний комерційний імуноферментний набір «Стероид ИФА – тестостерон» фірми «Алкор Био» (Росія). Важливим об'єктом дослідження було визначення рівня андрогенної насиченості організму щурів за типом кристалізації секрету передміхурової залози на її відбитках (феномен «листя папороті») [14].

Всі дослідження проводилися 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).

Статистичну обробку даних проводили за допомогою пакету програм «Statistica, 6.0». Перевірка на нормальність розподілу кількісних даних проводили з використанням критерію Шапіро-Уїлка. Якщо отримані дані відповідали нормальному розподіленню, застосовували дисперсійний аналіз ANOVA, а міжгрупові порівняння показників проводили за допомогою критерію Н'юмена-Кейлса. У разі відсутності відповідності отриманих даних нормальному



розподілу загальні міжгрупові відмінності оцінювали за допомогою критерію Крускала-Уоліса. Парні міжгрупові порівняння показників проводили за U-критерієм Манна-Уїтні. Критичне значення рівня значущості приймали рівним або меншим 0,05. Кількісні показники у таблицях наведені як середнє арифметичне та його стандартна помилка.

#### Результати дослідження та їх обговорення.

З метою поглибленого вивчення простатопротекторної дії Хондрітину сульфату, Трибестану та «Біоглобіну-У» та механізму її реалізації препарати досліджували на моделі ДГПЗ. Дана модель пов'язана з порушенням синтезу Тс у сім'яниках за рахунок недостатньої функції ПЗ, збільшення вмісту пролактину та  $E_2$ , що і провокує проліферативні зміни в органі [1, 15]. Оцінку розвитку патології та ефективність досліджуваних препаратів проводили за гормональними та біохімічними показниками сироватки крові та гомогенату тканин, зміною маси ПЗ та мікроскопічними дослідженнями відбитків секрету ПЗ тварин. Отримані результати вивчення простатопротекторної дії вищезначених препаратів на моделі сульпірид-індукованої ДГПЗ у щурів корелювали з даними, характерними для клінічної картини у чоловіків [5, 15]. Так, розвиток патологічного процесу провокував структурно-функціональні порушення в простаті. У тварин з контрольною патологією було зареєстровано вірогідне збільшення маси ПЗ майже на 67,7% (табл. 1). Під впливом всіх досліджуваних препаратів та препарату порівняння, окрім групи, яка отримувала Трибестан у дозі 60 мг/кг, відзначалося зменшення маси ПЗ до значень показників тварин інтактного контролю (табл. 1), що свідчить про зменшення проліферативних процесів, а отже й відновлення структурно-функціонального стану ПЗ та андрогенної чутливості в органі, гонадопростатичних зв'язків, порушених внаслідок сульпірид-індукованої ДГПЗ у щурів.

При дослідженні активності простатоспецифічного ферменту КФ у сироватці крові було встанов-

лено, що під впливом сульпіриду відбувалося його вірогідне підвищення майже в 2,3 рази, це свідчить про порушення функціонального стану ПЗ (табл. 1). Останнє підтверджувало розвиток процесів деструкції мембран на фоні підвищення проникності мембран ацинусів ПЗ та як наслідок – це вихід ферменту в кров, що ймовірно й обумовлює його різке підвищення. При введенні тваринам всіх досліджуваних препаратів, крім групи, які отримували препарат Трибестан у дозі 60 мг/кг, відбувалася нормалізація цього показника до рівня інтактних тварин.

Дослідження вмісту Тс в сироватці крові та фруктози в сім'яних пухирцях є важливими маркерами андрогенної насиченості та фертильності самців. У групі тварин контрольної патології на фоні порушень в ПЗ поряд зі збільшенням маси ПЗ спостерігалось зниження рівня Тс в периферійній крові та фруктози в СП майже вдвічі (табл. 1). цей показник повністю нормалізувався в групах щурів, після застосування Хондрітина сульфату та сумісного застосування препарату Трибестан+Хондрітина сульфату у досліджуваних дозах. Але у всіх інших групах рівень чоловічого статевого гормону вірогідно перевищував показники у тварин з контрольною патологією. Тобто спостерігалось уповільнене покращення цього процесу.

Фруктоза в СП відображає секреторну функцію сім'яних пухирців та є головним джерелом енергії для сперматозоїдів. Утворення фруктози майже повністю відбувається в СП під впливом андрогенів, тобто зниження її рівня відображає зниження андрогенної насиченості організму. При введенні всіх досліджуваних препаратів, ми спостерігали дещо знижений рівень фруктози в СП, повної нормалізації не відбувалося, але вона була значно вищою, ніж у тварин з сульпірид-індукованою ДГПЗ майже на 25%, що може вказувати на покращення функціонального стану репродуктивної системи самців щурів (табл. 1).

**Таблиця 1** – Показники маси ПЗ, рівня тестостерону і фруктози та активності кислої фосфатази під впливом досліджуваних препаратів на моделі сульпірид-індукованої ДГПЗ у щурів,  $\bar{X} \pm S_x$

| Група тварин, n=8                       | Маса передміхурової залози, мг | Рівень Тс, нмоль/л | Рівень фруктози, ммоль/л | КФ, Од/л       |
|-----------------------------------------|--------------------------------|--------------------|--------------------------|----------------|
| Інтактний контроль                      | 1218,75±51,70                  | 26,07±1,76         | 3,43±0,17                | 20,66±1,56     |
| Контрольна патологія                    | 2043,75±103,27*                | 12,01±1,32*        | 1,56±0,18*               | 46,69±2,61*    |
| Простаплант форте, 35 мг/кг             | 1256,25±96,56**                | 19,81±0,72*/**     | 2,25±0,18*/**            | 26,78±2,55**   |
| Хондрітин сульфат, 60 мг/кг             | 1237,50±71,81**                | 20,99±1,18**       | 2,57±0,19*/**            | 27,75±2,34**   |
| Трибестан, 60 мг/кг                     | 1850,00±69,44*/**              | 16,69±0,91*/**     | 1,90±0,17*               | 36,60±3,14*/** |
| Хондрітин сульфат + Трибестан, 60 мг/кг | 1331,25±96,80**                | 20,35±0,81**       | 2,43±0,14*/**            | 27,96±2,92**   |
| «Біоглобін – У» 200 мкл/кг              | 1618,75±118,37**               | 15,35±1,00*/**     | 2,18±0,20*/**            | 28,30±2,57**   |

**Примітки:** \* – відхилення показника вірогідні відносно тварин групи інтактного контролю,  $p \leq 0,05$ ; \*\* – відхилення показника вірогідні відносно тварин групи контрольної патології,  $p \leq 0,05$ .



Важливим дослідженням є вивчення феномена «листя папороті», який дозволяє оцінити рівень андрогенізації організму тварин і стан секреторної функції ПЗ.

Так, стан андрогенної насиченості організму щурів інтактної групи тварин відповідав нормі 3,42 бали (рис. 1). Але сульпірид-індукована ДГПЗ змінювала цей рисунок у щурів. Так, спостерігалось виразне порушення рисунку «листя папороті», відмічено зниження чисельності та потоншення гілля кристалів, а також нерівномірну товщину стебел та гілля, бокове гілля розходиться від стебла під великим кутом. Оцінка характеру рисунку становить 2,20 бали, що свідчить про зниження андрогенізації організму (рис. 1).

Дослідження рисунку кристалізації секрету передміхурової залози щурів після сумісного застосування Хондроїтину сульфату + Трибестану та введення Хондроїтину сульфату показало, що він майже відповідав контрольним даним (2,66–2,74 бали). Тобто, спостерігали виразне покращення андрогенної насиченості організму.

Тварини, які отримували препарати Трибестан, «Біоглобін-У» та препарат порівняння Простаплант форте мали дещо знижену андрогенну насиченість організму. Оцінка характеру рисунку «листя папо-

роті» становить 2,48, 2,45 та 2,47 бали відповідно, це перевищує аналогічний показник групи контрольної патології, але не досягає останнього в групі інтактного контролю.

За даними наукових досліджень, до 35% хворих на ХП і до 25% пацієнтів з ДГПЗ отримують фіто-, апі- або органопрепарати. Але світові дослідження на сьогодні лікарі не дають однозначних відповідей відносно ефективності фітопрепаратів. Так, у багатьох рандомізованих плацебо контрольованих дослідженнях була доведена висока ефективність лікарських засобів, що містять біологічно активні речовини природного походження (екстрактів плодів пальми сабаль, кори сливи африканської, коріння кропиви дводомної, трави якірців сланких), тощо у здатності зменшувати запальні процеси в ПЗ, гальмувати проліферацію тканин простати, нормалізувати рівень андрогенів, чинити ангіопротекторну, антигіпоксичну, антиоксидантну дію, підвищувати потенцію та лібідо [2, 13, 15, 16].

Провідне місце у механізмі розвитку ДГПЗ належить ролі естрогенів. Так, доведено, що при старінні активуються процеси периферичної ароматизації Тс, що призводить до підвищення Е<sub>2</sub> плазми крові. Саме естрогени є активаторами 5-α-редуктази в тканині ПЗ при розвитку гіперплазії.

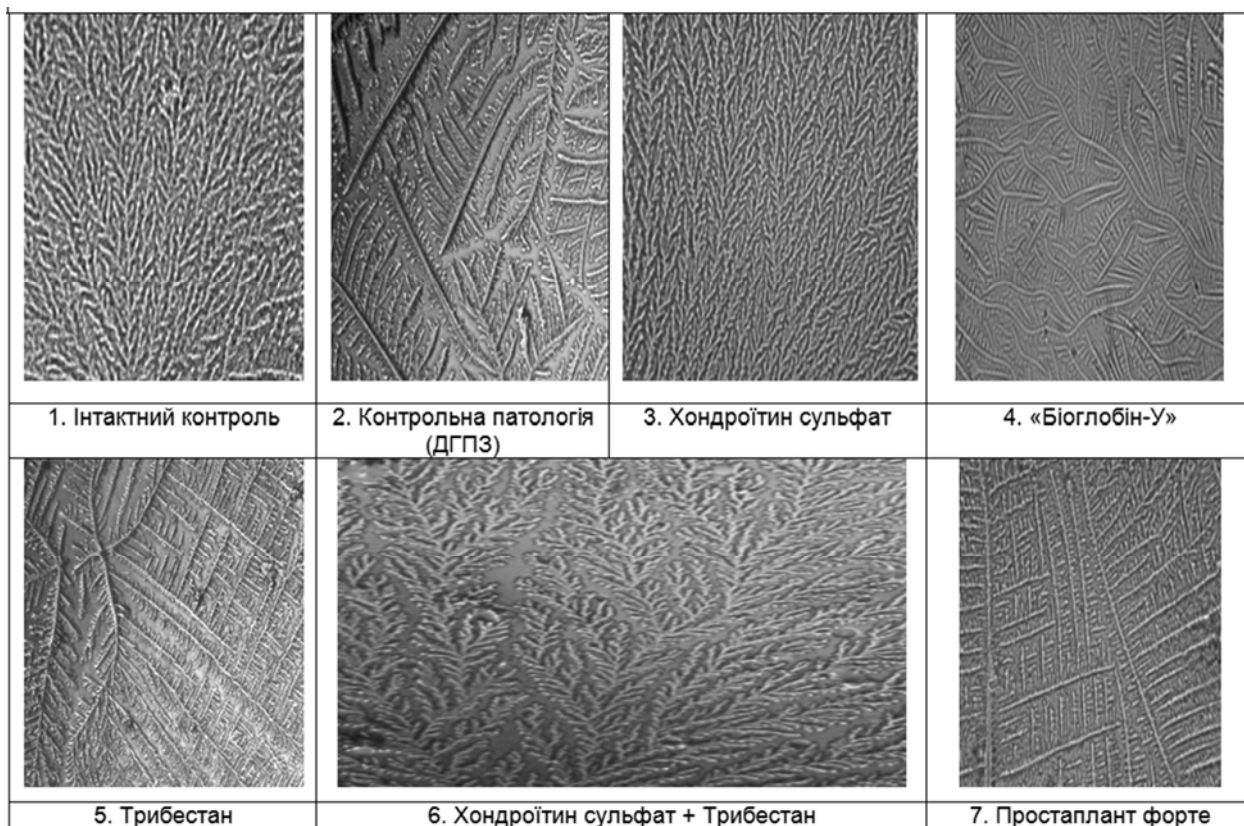


Рис. 1. Кристалограма секрету передміхурової залози щура, якому на фоні сульпірид-індукованої ДГПЗ вводили препарати. Відбиток секрету. x200

Надлишкові концентрації дигідротестостерону призводить до гіперпродукції колагену і уповільнення апоптозу [2, 13, 15, 16]. Доведено, що причинами поєднання ХП та ДГПЗ є венозний стаз, конгестії ПЗ і компресія протоків в ацинусах [13, 15, 16]. Відомо, що зниження секреції андрогенів у чоловіків з віком та порушення їх метаболізму є найбільш вагомими чинниками розвитку ДГПЗ, яка в 50% випадків розвивається на фоні ХП [12,15].

Встановлено, що введення блокаторів дофамінових рецепторів, а саме сульпіриду, тривалий час сприяє збільшенню рівня пролактину та зменшенню вивільнення гонадотропних гормонів. За даними різних авторів, пролактин стимулює проліферацію та діє як андрогеннезалежний супресор апоптозу простатичного епітелію, що призводить до гіперплазії простати [2, 13, 15, 16]. А стрімке підвищення концентрації пролактину є активатором 5- $\alpha$ -редуктази та ароматази та, як наслідок, збільшення перетворення Тс в ДГТ та  $E_2$ , які викликають проліферацію клітин ПЗ. Провідним чинником в канцерогенезі простати є ароматизація андрогенів у естрогени [15, 16]. Саме це й було доведено в нашому дослідженні. Перебіг сульпірид індукованої моделі ДГПЗ характеризувався гіпертрофією андрогензалежного органу, а саме відбувалося вірогідне збільшення маси ПЗ майже на 67,7%, зниження рівня Тс та вмісту фруктози в СП в 2 рази, що ймовірно свідчить про активацію 5- $\alpha$ -редуктази та ароматази. Підвищення у цих тварин активності простатичної КФ у сироватці крові майже в 2,3 рази відображає розвиток процесів мембранодеструкції на фоні підвищення проникності мембран ацинусів ПЗ та, як наслідок, – вихід простатоспецифічного ферменту в кров, а отже й обумовлюють зниження андрогенізації організму та секретотворюючої функції ПЗ (феномен «листя папороті»).

При застосуванні препаратів Хондрітину сульфату та сумісного застосування Хондрітину сульфату + Трибестану на фоні сульпірид-індукованої ДГПЗ відбувалася нормалізація всіх досліджуваних показників. А при застосуванні препаратів Трибестан, «Біоглобін-У» та Простаплант форте всі досліджувані показники перевищували аналогічне групи контрольної патології, що переконливо свідчить про відновлення андрогенної насиченості організму, а отже й поступовому покращенню функціонування репродуктивної системи самців щурів.

Простаплант форте має виразну протизапальну дію, зокрема за рахунок пригнічення синтезу простагландинів. Завдяки йому знижується закупорка судин та проникність капілярів, що усуває набряки і застої крові в тканині передміхурової залози, нормалізується уродинаміка. Простаплант форте є препаратом першої лінії при лікуванні захворювань

простати [7]. Простаплант форте, на тлі введення сульпіриду, відновлював функціональний стан ПЗ – ефективно збільшував масу ПЗ, нормалізував активність КФ у сироватці крові. Але рівень Тс в периферійній крові та вміст фруктози в СП був вірогідно вищий тільки по відношенню до групи контрольної патології, що може свідчити про слабкий позитивний вплив препарату на розлади в ПЗ. Тобто тварини, що отримували Простаплант форте мали дещо знижену андрогенну насиченість організму, яка підтверджується й нечітким рисунком «листя папороті».

Хондрітин сульфат має власну помірну протизапальну, антирадикальну дію, тому він був досліджений в умовах сульпірид-індукованої моделі ДГПЗ, основними патогенетичними ланками якого є посилення процесів периферичної ароматизації Тс, що призводить до відносного підвищення  $E_2$  плазми крові, а саме естрогени посилюють активність 5- $\alpha$ -редуктази в тканині ПЗ при розвитку гіперплазії. та, ймовірно і відбувається порушення гемодинаміки. При дослідженні Хондрітину сульфату в умовах ДГПЗ було виявлено певні простатопротекторні властивості, які за виразністю перевищували препарат порівняння Простаплант форте. Препарат Трибестан є негормональним фітохімічним біостимулятором, має загальнотонізуючу дію, стимулює деякі функції статеві системи [6]. На перебіг експериментального простатиту він мав позитивний вплив, який можна порівняти із препаратом Простаплант форте, хоча спостерігалось деяке зниження андрогенної та секретотворюючої активності при дослідженні феномену «листя папороті».

Препарат плаценти «Біоглобін-У» має анальгетичну, протизапальну, імунотропну, репаративну, антиоксидантну дію та ін. [3]. Введення Біоглобіну-У тваринам із експериментальним простатитом також дещо покращувало андрогенний статус щурів (табл. 1, рис. 1). Ефект «Біоглобіну-У» був на рівні дії препарату порівняння Простаплант форте.

Отже, отримані нами результати свідчать про ефективність досліджуваних препаратів у лікуванні ДГПЗ. Потрібне подальше дослідження препаратів природного походження щодо лікування ДГПЗ.

Таким чином, отримані результати свідчать про наявність у всіх досліджених препаратів простатотекторних властивостей в умовах моделювання сульпірид-індукованої ДГПЗ.

#### Висновки

1. Доброякісна гіперплазія передміхурової залози, яка була викликана внутрішньочеревинним введенням сульпіриду (Еглоніл) в дозі 40 мг/кг маси тіла тварин протягом 30 днів, призводила порушення функціонування передміхурової залози,

що характеризувалося суттєвим зниженням андрогенної насиченості організму тварин, а саме зменшенням маси ПЗ, підвищенням активності КФ та зниженням рівня Тс в сироватці крові, а також зниженням вмісту фруктози в СП.

2. Препарати Хондроїтину сульфат та Хондроїтину сульфат + Трибестан мають простатопротекторні властивості, за умов сульпірид-індукованої моделі ДГПЗ, і за ефективністю дії перевищують препарат порівняння Просталлант форте.
3. При застосуванні препаратів Трибестан та «Біоглобін-У» відбувалося поступове відновлення андрогенної насиченості організму та покращення функціонування репродуктивної системи самців щурів і за ефективністю дії не перевищують дію препарату порівняння Просталлант форте.

**Перспективи подальших досліджень.** Отримані дані свідчать про перспективність подальшого вивчення впливу фармакологічних засобів на патогенетичні складові небактеріальних простатитів.

## References

1. Aljaev JuG, Grigorjan VA, Chalyj ME. *Narusheniya polovoj i reproductivnoj funkcij u muzhchin*. M: Littera; 2006. 188 p. [Russian]
2. Andriyanenkov OV, Zajchenko GV, Tartins'ka GS. Farmakologichna efektyvnist' gustogo ekstraktu Talabanu pol'ovogo na modeli dobrojakisnoji giperplaziji peredmiurovoї zalozi. *Visnik farmaciji*. 2012; 23(71): 79-82. [Ukrainian]
3. Biogloblin-U (Biogloblinum-U). Obshhaja harakteristika. Available from <http://www.biolik.com.ua/produci.php?pr=22145>
4. Bokunjaeva NI. *Spravochnik po klinicheskim i laboratornym metodam issledovanija*. M; 1975. p 331-40. [Russian]
5. Chung SD, Keller JJ, Lin HC. A case-control study on the association between chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome and erectile dysfunction. *BJU Int*. 2012; 110(5): 726-30. PMID: 22313519. DOI:10.1111/j.1464-410X.2011.10807.x
6. Gorpichenko II, Gurzhenko JuN, Klimenko PM, et al. Ispol'zovanie preparata Tribestan dlja lechenija bol'nyh s fibroplasticheskoj induraciej polovogo chlena. *Zdorov'e muzhchiny*. 2010; 3: 117-20. [Russian]
7. Gurzhenko JuN. Opyt ispol'zovanija preparata Prostaplan forte v lechenii bol'nyh s dobrokachestvennoj giperplaziej predstatel'noj zhelezy. *Zdorov'e muzhchiny*. 2010; 1: 41-4. [Russian]
8. Jakovljeva LV, Zajchenko GV, Lar'janovs'ka JuB, et al. *Doklinichne vyvchennja likars'kyh zasobiv, pryznachenyh dlja likuvannja prostatyiv: metod rekomendacii*. K; 2005. 35 p. [Ukrainian]
9. Kumsar S, Kose O, Aydemir H, Halis F, Gokce A, Adsan O, et al. The relationship between histological prostatitis and lower urinary tract symptoms and sexual function. *Int Braz J Urol*. 2016; 42(3): 540-5. PMID: 27286118. PMCID: PMC4920572. DOI: 10.1590/S1677-5538.IBJU.2015.0254
10. Magistro G, Wagenlehner FM, Grabe M, Weidner W, Stief CG, Nickel JC. Contemporary Management of Chronic Prostatitis/Chronic Pelvic Pain Syndrome. *Eur Urol*. 2016; 69(2): 286-97. PMID: 26411805. doi: 10.1016/j.eururo.2015.08.061
11. Merkulov GA. *Kurs patologologicheskoi tekhniki*. M: Medicina; 1969. 424 p. [Russian]
12. Pushkar' DJu, Segal AS. Hronicheskij abakterial'nyj prostatit: sovremennoe ponimanie problem. *Vrachebnoe soslovie*. 2004; 5/6: 9-11. [Russian]
13. Tkachuk VN, Gorbachev AG, Agulianskij LI. *Hronicheskij prostatit*. L: Medicina; 1989. 205 p. [Russian]
14. Vartapetov BA, Demchenko AN. *Predstatel'naja zheleza i vozrastnye narusheniya polovoj dejatel'nosti*. K: Zdorov'ja; 1975. 214 p. [Russian]
15. Van Coppenole F, Le Bourhis X, Carpentier F, Delaby G, Cousse H, Raynaud JP, et al. Pharmacological effects of the lipidosterolic extract of *Serenoa repens* (Permixon) on rat prostate hyperplasia induced by hyperprolactinemia: comparison with finasteride. *Prostate*. 2000; 43(1): 49-58. PMID: 10725865. doi: 10.1002/(SICI)1097-0045(20000401)43:1<49::AID-PROS7>3.0.CO;2-J
16. Jakovleva LV, Muzika NYu. Dobrojakisna giperplazija peredmiurovoї zalozi, diagnostika ta likuvannja (ogljad literatury). *Klinichna farmacija*. 2009; 13(4): 65-70.

УДК 616.692:612.014.482:615.256.4:616-08

## ПОКАЗАТЕЛИ ГОРМОНАЛЬНОГО СТАТУСА САМЦОВ КРЫС ПОСЛЕ ПРИМЕНЕНИЯ ПРЕПАРАТА ПРИРОДНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ В УСЛОВИЯХ ДОБРОКАЧЕСТВЕННОЙ ГИПЕРПЛАЗИИ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

**Бречка Н. М.**

**Резюме.** К основным факторам риска возникновения доброкачественной гиперплазии предстательной железы относят возраст пациента, гормональные изменения (абсолютная или относительная андрогенная недостаточность), сексуальную дисфункцию, избыточный вес, социальные и географические условия, снижение иммунной защиты организма, нарушение крово- и лимфотока в органах малого таза, инфекции. Хронический простатит часто сочетается с уретритом, везикулитом или аденомой предстательной железы. Современные исследования свидетельствуют о важной взаимосвязи между хроническим



простатитом и доброкачественной гиперплазией предстательной железы. Популярность простатопротекторов природного происхождения обусловлена их комплексным действием на различные патогенетические звенья доброкачественной гиперплазии предстательной железы, достаточной эффективностью при минимальном риске развития побочных реакций, высоким доверием пациентов, хорошей переносимостью, благоприятным фармакоэкономическим профилем. Доброкачественную гиперплазию предстательной железы вызвали внутрибрюшинным ведением сульпирида (Эглонил) в дозе 40 мг/кг массы тела животных в течение 30 дней. При этом развивается гиперплазия латеральных частей предстательной железы и это коррелирует с аналогичными патологическими изменениями предстательной железы у человека. Модель доброкачественной гиперплазии предстательной железы связана с нарушением синтеза тестостерона в семенниках за счет недостаточной функции предстательной железы, увеличением содержания пролактина и эстрадиола, что и провоцирует пролиферативные изменения в органе. Доброкачественная гиперплазия предстательной железы, которая была вызвана внутрибрюшинно ведением сульпирида в течение 30 дней, приводила к нарушению функционирования предстательной железы, что характеризовалось существенным снижением андрогенной насыщенности организма животных, а именно уменьшением массы предстательной железы, повышением простатспецифического фермента и снижением уровня тестостерона в сыворотке крови, а также снижением содержания фруктозы в семенных пузырьках. Препараты Хондроитина сульфат и Хондроитина сульфат + Трибестан имеют простатопротекторные свойства, в условиях сульпирид-индуцированной модели доброкачественной гиперплазии предстательной железы, и по эффективности действия превышают препарат сравнения Простаплант форте. При применении препаратов Трибестан и «Биоглобин-У» происходило постепенное восстановление андрогенной насыщенности организма и улучшения функционирования репродуктивной системы самцов крыс и по эффективности действия они не превышают действие препарата сравнения Простаплант форте.

**Ключевые слова:** хронический простатит, доброкачественная гиперплазия предстательной железы, гормональный статус, Хондроитина сульфат, плацента.

UDC 616.692:612.014.482:615.256.4:616-08

# **Indicators of Male Rats Hormonal Status after Application of the Natural Origin Medicines in the Conditions of Benign Prostatic Hyperplasia**

**Brechka N. M.**

**Abstract.** The main risk factors for benign prostatic hyperplasia include patient age, hormonal changes (absolute or relative androgen paucity), sexual dysfunction, overweight, social and geographical conditions, reduced immune defense, disruption of the blood and lymph flow in the pelvic organs, infections. Chronic prostatitis is often combined with urethritis, vesiculitis, or prostate adenoma. Modern researches suggest an important relationship between chronic prostatitis and benign prostatic hyperplasia. The popularity of prostate protectors of natural origin is due to their complex effect on various pathogenetic links of benign prostatic hyperplasia, sufficient effectiveness with minimal risk of adverse reactions, high patient confidence, good tolerability, favorable pharmacoeconomic profile.

**Material and methods.** Benign prostatic hyperplasia was caused by intraperitoneal administration of sulpiride (Eglonil) at a dose of 40 mg / kg of animal body weight during 30 days.

**Results and discussion.** At the same time, hyperplasia of the lateral parts of the prostate gland developed and this correlated with similar pathological changes in the prostate gland in humans. The model of benign prostatic hyperplasia is associated with impaired testosterone synthesis in the testes due to insufficient prostate gland function, an increase level of prolactin and estradiol, which provokes proliferative changes in the organ. Benign prostatic hyperplasia, which was caused by intraperitoneal administration of sulpiride for 30 days, led to disruption of the functioning of the prostate gland, which was characterized by a significant decrease of the animals androgenic saturation, namely a decrease in the mass of the prostate gland, an increase in the prostate-specific enzyme and a decrease in serum testosterone, as well as a decrease in the content of fructose in the seminal vesicles. Chondroitin sulfate and Chondroitin sulfate+Tribestan medicines have prostatoprotective properties, in condition of the sulpiride-induced model of benign prostatic hyperplasia, and by the effectiveness of the action exceed the reference medicine ProstaPlant forte.

**Conclusions.** Using of Tribestan and "Bioglobulin-U", the androgenic saturation of the organism and the functioning of the reproductive system of male rats gradually was improved, and according to their effectiveness, they didn't exceed the effect of the reference drug ProstaPlant Forte.

**Keywords:** chronic prostatitis, benign prostatic hyperplasia, hormonal status, Chondroitin sulfate, placenta.

*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 02.06.2019 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs04.05.332

UDC 613.96 + 314.172

Kalynychenko D. O.

## SOCIAL-HYGIENIC ASPECTS OF REPRODUCTIVE BEHAVIOR AND REPRODUCTIVE SETTINGS OF GIRLS AGED 17–22

Sumy State Pedagogical University named after A. S. Makarenko, Ukraine

kalinichenko.dmitriy.mail@gmail.com

The article highlights and analyzes the peculiarities of reproductive behavior of girls of different age groups, defines factors that determine it.

*The purpose of the article* was to study the reproductive behavior of girls aged 17–22 and reproductive settings for use in developing regional demographic policies and monitoring demographic situations.

The survey involved 284 students of higher education institutions. The results of the anonymous questionnaire were analyzed in two age groups: 17–19 years old – I group (145 persons) and 20–22 years old – II group (139 persons).

We used a specially designed anonymous questionnaire, which addressed the issues of reproductive settings, levels of awareness and sources of information about sexual education, beginning of sexual life, use of contraceptives, HIV status.

According to medical examinations, 76.92% of girls were recognized as healthy, and 23.08% of the examined had chronic reproductive diseases. The debut of sexual activity falls mostly on the age range of 17–18 years old (34.57%) and 15–16 years old (19.15%). In 5.53% of students, sexual intercourse was accompanied by pregnancy, followed by its interruption. The main source of information on reproductive behavior and reproductive health in the youth environment are peers and friends (48.40%), medical internet resources (45.74%), interviews with parents (32.45%), mass media and advertising (28.72%), thematic classes in education institutions (17.02%). According to the survey, 31.71% of students, who had in the anamnesis accidental sexual intercourse, had diseases of the reproductive system. The study found out that 73.31% of respondents considered two children the ideal number of children in the family, 16.17% of girls gave preference to three children in the family, and 7.89% of girls wanted only one child. Childfree is considered to be an «ideal» option by 2.26% of students. Taking into account the required quality of life, 70.40% of the respondents would like to have two children in the family, 11.55% and 12.27% would like to have one and three children, respectively. Under these conditions, 4.33% of girls would not like to have any children at all. However, at the

time of the survey, only 49.82% of girls would like to have two children, 5.05% of students dreamt to have three children, and 19.86% – one child and 25.27% – did not plan to have children. However, at the time of the survey, only 49.82% of girls would like to have two children, 5.05% of girls – threechildren, 19.86% – one child and 25.27% – do not plan to have children at all.

The study of reproductive behavior and reproductive settings is important for understanding and predicting birth rates in the region, for developing concrete measures for effective demographic and family policies.

**Keywords:** reproductive behaviour, reproductive settings, reproductive health, girls.

**Research relation to the plans, programs and research themes.** The article is a fragment of the Scientific Research Project of Chair of Medical and Biological Foundations of Physical Culture of the Educational and Scientific Institute of Physical Culture «Assessment of Reproductive Health of Adolescents and Youth with Different Types of Gender Identity», State Registration Number 046 U007542 (09.2016 – 12.2020).

**Introduction.** Recently, in Ukraine there has been a rather unfavorable medical-demographic situation characterized by unsatisfactory state of health of the population, low fertility rate in combination with high mortality rate, negative natural population growth, and also high prevalence of chronic non-infectious diseases [1, 2]. In these conditions reproductive potential of the population, especially youth, the age of active reproduction gains a special significance.

It is well-known that fertility is a result of reproductive behavior of people who differently assess the degree of significance for them of socio-economic conditions of life and make an appropriate decision on the birth of children.

Reproductive health is influenced greatly in adolescence and early fertility age, because in this period there occurs an intensive development at the somatic level and socialization of the individual with formation of all systems of the organism, including reproductive system, cognitive, emotional and value spheres, and a



versatile personality. In this age on the background of various factors of the environment the bases of a healthy lifestyle, elements of reproductive behavior, attitude to marital relations are laid and formed, and harmful habits appear [2].

According to WHO, through elimination of five global health-related factors, including risky reproductive behavior, we can prevent HIV/AIDS, sexually transmitted infections, which can cause infertility, complications of pregnancy and childbirth, problems in sexual and family relationships [2, 3]. About two thirds of cases of premature death and one third of the total number of adult diseases are due to conditions and forms of behavior in adolescence, including smoking, lack of physical activity, unprotected sex and violence [4, 5].

Strategies and approaches to strengthening the policy of the countries of the European region on population and development are also identified in the WHO European Action Plan on Strengthening Protection of Sexual, Reproductive Health and Rights for 2017-2021. Here are the main problems in reproductive health of the population of Ukraine: increasing depopulation processes; lack of policies and a sustainable system for educating children about sexual and reproductive health [6, 7].

Self-reproduction of the population is a property of social life, which is considered to be a system with a demographic concept. In turn, the demographic process is a category that reflects the quality of the system of social life and its ability to perform a demo-creative function [4, p. 114].

The reproductive health (RH) is an integral part of general health of the population and, according to the International Conference on Population and Development (Cairo, 1994), «is not merely an indication of the absence of diseases of the reproductive system or of violations of its functions, but a state of complete physical, mental and social well-being, envisaging the possibility of satisfactory and safe sexual life, ability to reproduce, the right of men and women to information and access to safe and effective methods of planning the family and other methods of birth control». According to many researchers, it is not correct to use the term «reproductive health» to describe unfavorable trends, which characterize health of the population and more appropriate in this case, especially for young people, is to use the term «reproductive potential» (Yuriev V. K., 2000; Ivanov A. G., 2005; Surmach M. Yu., 2007). A significant constituent of the concept of «reproductive potential» is reproductive behavior (RB). According to sociologists, RB is the result of assimilation of reproductive norms, inherited from the reproductive experience of previous generations. In turn, reproductive norms are principles and patterns of

behavior associated with the birth of a certain number of children and adopted in various social groups [8]. Unfortunately, under current conditions, the RB is formed on the background of an inadequate level of general and reproductive culture of the population, democratization of sexual relations, high level of artificial abortion, lack of awareness on the issues of preservation of reproductive health, destruction of family values.

Therefore, today public health-saving strategy [9] is a priority, and it involves development and implementation of cross-sector measures aimed at promoting healthy lifestyles, responsible parenting and safe motherhood.

**The aim of research** was to study the reproductive behavior of girls aged 17–22 and reproductive settings for use in developing regional demographic policies and monitoring demographic situations.

**Materials and methods of research.** The survey involved 284 students of higher education institutions of Sumy, who were not married. The results of the anonymous questionnaire were analyzed in two age groups: 17–19 years old – I group (145 persons) and 20–22 years old – II group (139 persons).

The study was carried out in compliance with the principles of voluntariness, with the guarantee of protection of human rights and freedoms, inviolability of physical and mental integrity, respect for the principles of justice and equity in accordance with the «Helsinki Declaration of the World Medical Association» (2005). In order to receive the initial information, together with the Youth-Friendly Clinics in Sumy, a special anonymous questionnaire was developed, the questions of which covered the leading factors in the formation of reproductive behavior of youth. In addition, reproductive settings were studied according to generally accepted indicators (the first two positions are the theoretical model of the family composition): 1) «ideal» number of children – the number of children that a family should have, the so-called social «norm of the RB»; 2) «desirable» number of children – the number of children which at the time of the study wants to have a respondent provided that all favorable living conditions are available; 3) «expected» (planned) number of children – indicates actual planning of the composition of the family taking into account current situation of life.

Comparison of groups by qualitative features was performed using Pearson's  $\chi^2$  criterion. Differences were considered statistically significant at  $p \leq 0.05$ .

**Research results and their discussion.** In the course of the study it was found out that subjective evaluation of reproductive health tends to be underestimated. In particular, 30.61% of students consider themselves healthy. At the same time, according to

targeted medical examinations, 76.92% of girls were recognized as healthy, and 23.08% of the examined had chronic reproductive diseases. Established contradiction, probably, can be explained by functional disorders on the part of RH (premenstrual syndrome, functional impairment of MC, etc.), which in 55.10% of students allowed to evaluate RH as «I have minor violations». According to the medical survey, there is a tendency to increase the number of chronic diseases of the reproductive system in students with age (22.29% – in group I and 24.32% – in group II). We used data on sexual activity in the youth environment for the characteristics of the RB. The obtained results showed that 66.37% of girls had sexual relationships (57.80% in group I and 81.55% in group II ( $\chi^2 = 16.38$ ;  $p < 0.001$ )). These data coincide with all-Ukrainian indicators of previous studies [2, p. 109].

The debut of sexual activity falls mostly on the age range of 17–18 years old (34.57%) and 15–16 years old (19.15%) with a minimum specific weight of the groups «19–20 years old» (7.68%), «13–14 years old» (2.13%), «after 20 years old» (1.60%) and «under 13 years old» (0.53%). At the same time, only 3.76% of the respondents regretted the early beginning of sexual activity. In 5.53% of students, sexual intercourse was accompanied by pregnancy, followed by its interruption. In 38.83% of students who had sexual experience, there was a relationship with one partner, 21.28% of girls had two-five partners, 4.26% – more than five partners. Unfortunately, 13.83% of the respondents did not disregard casual sexual intercourse, and this category of girls dominated in the II age group (22.95%) compared with the I age group (9.45%) ( $\chi^2 = 20.89$ ;  $p < 0.001$ ). In 58.12% of students, a significant cause of the first sexual debut was love and curiosity (9.75%), a minor contribution to the I and II age groups had occasional sexual intercourse caused by alcoholic intoxication (6.56% and 3.94% respectively), perseverance of the partner (2.30% and 1.81% respectively). With age, the importance of feeling to the opposite sex for girls in relationships is increasing, which indicates the fact that girls aged 20–22 give preference to love in sexual intercourse (70.87%), compared to the group of 17–19-year-old students (50.57%), ( $\chi^2 = 10.95$ ;  $p < 0.001$ ). The established peculiarities can be explained by greater responsibility and awareness of their reproductive behavior that occurs with age in the process of socialization of the individual. In order to substantiate negative influence on RH of early and disorderly sexual behavior, the pathological deficiency of girls in diseases of the reproductive system was analyzed, depending on the number of sexual partners. According to the survey, 31.71% of students who had in the anamnesis accidental sexual intercourse, got dis-

eases of the reproductive system; with a number of sexual partners from 2 to 5, the group of dispensary observation constituted 25.15% of the polled, with one – 18.92% of students. When comparing the groups of girls according to the criterion of the presence/absence of sexual intercourse, no probable differences in the characteristics of MC were found, but a smaller number of girls with normal duration and minor bleeding in a group of sexually active students were found, compared with a group of girls who had no sexual partners in the anamnesis (63.86% and 65.38% respectively). Girls who live a sexual life have a longer duration of the menstrual phase (15.66%), increased blood loss (10.84%), compared with another group (11.54% and 7.69%, respectively).

Contraception, as a method of family planning, can simultaneously be considered a way to prevent abortion and complications associated with it. The assessment of students' awareness of contraceptives indicates that 43.62% of the respondents in the group of sexually active students constantly use them, 17.55% – sometimes, and 2.66% of students have never used. To the question «Do you know your HIV status?» 38.83% of the respondents answered yes, 49.47% did not have such information, and 11.70% of the polled did not consider it necessary to be examined for HIV.

The problem of unwanted pregnancy and high risk of STI/HIV infection is closely linked to issues of sexual, hygienic and moral education in the family and the level of knowledge on reproductive health, STI prevention and abortion. The main source of information on reproductive behavior and reproductive health in the youth environment are peers and friends (48.40%), medical internet resources (45.74%), interviews with parents (32.45%), mass media and advertising (28.72%), thematic classes in education institutions (17.02%). At the same time, 89.36% of the girls consider themselves fully aware of the issues raised. In our opinion, students considerably overestimate their own volume of special information; in particular, girls from 17 to 19 years old consider themselves more aware (90.55%) than girls from 20 to 22 years old (86.89%). However, the need for information still exists; confirmation of this is the need to obtain additional information on sexual education and reproductive function for 53.78% of respondents in the form of lectures (30.32%), trainings (11.17%), booklets and literature (10.64%).

Not only RB but also reproductive setting has impact on the reproductive potential of young people. Reproductive setting is a social setting, it affects reproductive behavior. Despite the fact that reproductive settings are viewed as one of the components of the phenomenon of parenting, nowadays, the process of

their formation and development has not yet been studied [10]. Quantitative aspects of the reproductive setting are expressed in the orientation on a definite number of children. The study has found out that 73.31% of respondents consider two children the ideal number of children in the family, give preference to three children in the family 16.17% of girls, and one child – 7.89% of girls. Childfree is considered to be an “ideal” option by 2.26% of students. Provided the required quality of life, 70.40% of the respondents would like to have two children in the family, one and three children – 11.55% and 12.27% of students, respectively. Under these conditions, 4.33% of girls would not want to have a child at all. However, at the time of the survey, only 49.82% of girls would like to have two children, 5.05% – wanted to have three children, 19.86% of respondents wanted to have one child and 25.27% – did not plan to have children at all. At present, an impediment to implementation of the reproductive functions is low material wealth (63.54%), health problems (49.82%), no family (21.30%), and unwillingness to change one's social status and leave the comfort zone (11.91%).

**Conclusions.** The study showed that 23.08% of students had chronic diseases of the reproductive system, which was a risk group for the successful implementation of reproductive function.

The transformation of sexual behavior of young people consists in the cases of early onset of sexual activity, free attitude to marriage, early unwanted pregnancy, which is often interrupted, a significant number of sexual partners, and occasional sexual relationships. Contraceptives as prevention of unwanted pregnancy, sexually transmitted infections are constantly used by 43.62% of the respondents in the group of sexually active students, 17.55% – sometimes, and 2.66% of students have never used.

The problem of reproductive culture is also important, as well as its components: reproductive health, reproductive behavior and reproductive settings.

Reproductive settings of modern youth are mostly positive (73.31%), but at the time of the survey, only 49.82% of girls would like to have two children, 5.05% – three, 19.86% – one child and 25.27% do not plan to have children. Negative development of reproductive settings occurs due to the economic status, lack of necessary living conditions, permanent partner (family), health condition.

**Prospects for further research.** The study of reproductive behavior and reproductive settings is important for understanding and predicting birth rates in the region, for developing concrete measures for effective demographic and family policies.

## References

1. The Concept of the National Program «Health – 2020: Ukrainian Dimension» [digital resource]. Available from: <http://www.kmu.gov.ua/control/uk/cardnpd?docid=244717787>
2. Yakymenko I, Tsybulin O, Shapovalov Ye. Healthy lifestyle behaviors among university students in Ukraine. *Environment and health*. 2017; 1(81): 41–5. <https://doi.org/10.32402/dovkil2017.01.041>
3. *Global health risks: mortality and burden of disease attributable to selected major risks*. Geneva: World Health Organization; 2009. 62 p.
4. *Gender portrait of Ukrainian society. Analytical research*. Ed by N Svitailo, V Pavlenko, A Kostenko. Sumy: Sumy SPU named after AS Makarenko; 2009. p. 114.
5. Loeff M, Walach H. The combined effects of healthy lifestyle behaviors on all cause mortality: a systematic review and meta-analysis. *Preventive medicine*. 2012; 55(3): 163–70. PMID: 22735042. <https://doi.org/10.1016/j.ypmed.2012.06.017>
6. The Concept of the National Program «Reproductive and Sexual Health of the Nation for the Period till 2021» [digital resource]. Available from: [http://www.moz.gov.ua/ua/print/Pro\\_20170316\\_0.html](http://www.moz.gov.ua/ua/print/Pro_20170316_0.html)
7. Balakirev OM, Bondar TV, Artiukh OR. *The state and factors of health of Ukrainian teenagers*. K: UNICEF, Ukr in-te of social research named after O Yaremenko. K: «K.I.S.»; 2011. 172 p.
8. Kozak Kh. Reproductive strategies of modern married couples. Humanitarian and social sciences: materials of the II International Conference of Young Scientists HSS-2011, 2011 November 24-26, Lviv, Ukraine. National University «Lviv Polytechnic». Lviv: Lviv Polytechnic Publishing House; 2011: 316-7.
9. Polka NS, Berdnyk OV. Modern approaches to the assessment of the state of health in childhood hygiene. *Journal of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine*. 2013; 19(2): 226-35.
10. Kocharian OS, Svyarenko YuV. Psychological aspects of the concept of reproductive setting and its understanding in foreign studies. *Bulletin of Kharkiv National University named after VN Karazin. Series «Psychology»*. 2014; 1121: 124–7.

УДК 613.96 + 314.172

### СОЦІАЛЬНО-ГІГІЄНИЧНІ АСПЕКТИ РЕПРОДУКТИВНОЇ ПОВЕДІНКИ ТА РЕПРОДУКТИВНИХ УСТАНОВОК ДІВЧАТ 17–22 РОКІВ

**Калиниченко Д. О.**

**Резюме.** У статті висвітлено та проаналізовано особливості репродуктивної поведінки дівчат різних вікових груп, визначено чинники, що її детермінують.

*Метою статті* було вивчити репродуктивну поведінку дівчат 17–22 років та репродуктивні установи для використання під час розробки регіональних програм демографічної політики та проведення моніторингу демографічної ситуації.

Дослідженням було охоплено 284 студентки вищих навчальних закладів. Результати анонімного анкетування аналізувалися у двох вікових групах 17–19 років – I група (145 осіб) та 20–22 роки – II група (139 осіб). Використовувалася спеціально розроблена анкета для анонімного опитування, питання якої стосувалися репродуктивних установок, рівня та джерел інформованості щодо статевих виховання, початку статевого життя, використання засобів контрацепції, інформованості про власний ВІЛ-статус.

*Результати дослідження.* За даними медичних оглядів 76,92% дівчат визнані здоровими, 23,08% оглянутих мають хронічні захворювання репродуктивної системи. Дебют сексуальної активності припадає максимально на віковий діапазон 17–18 років (34,57%) і 15–16 років (19,15%). У 5,53% студенток статеві зв'язки супроводжувалися вагітністю з подальшим її перериванням. За даними опитування у 31,71% студенток, які мали в анамнезі випадкові статеві зв'язки, виявлені хвороби репродуктивної системи. Основним джерелом інформації стосовно репродуктивної поведінки, репродуктивного здоров'я у молодіжному середовищі є однолітки та друзі (48,40%), медичні інтернет-ресурси (45,74%), бесіди з батьками (32,45%), ЗМІ та реклама (28,72%), тематичні заняття у закладах освіти (17,02%). У ході дослідження встановлено, що 73,31% респонденток вважає дві дитини – ідеальною кількістю дітей у сім'ї, перевагу надають трьом дітям у сім'ї 16,17% дівчат, одній дитині – 7,89% дівчат. Бездітність вважають «ідеальним» варіантом 2,26% студенток. За умови необхідної якості життя двоє дітей у сім'ї хотіли б мати 70,40% опитаних, одну і три дитини – 11,55% і 12,27% студенток відповідно. За вказаних умов 4,33% дівчат не хотіли б взагалі мати дитину у сім'ї. Однак на момент опитування тільки 49,82% дівчат хотіли б мати дві дитини, 5,05% – три, 19,86% – одну дитину і 25,27% – не планують мати дітей.

Вивчення репродуктивного поведінки і репродуктивних установок є важливим для розуміння і прогнозування тенденцій народжуваності у регіоні, для розробки конкретних заходів ефективної демографічної і сімейної політики.

**Ключові слова:** репродуктивна поведінка, репродуктивні установи, репродуктивне здоров'я, дівчата.

УДК 613.96 + 314.172

### СОЦИАЛЬНО-ГИГИЕНИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ РЕПРОДУКТИВНОГО ПОВЕДЕНИЯ И РЕПРОДУКТИВНЫХ УСТАНОВОК ДЕВУШЕК 17–22 ЛЕТ

**Калиниченко Д. О.**

**Резюме.** В статье освещены и проанализированы особенности репродуктивного поведения женщин различных возрастных групп, определены факторы, его детерминирующие.

*Целью работы* было изучить репродуктивное поведение девушек 17–22 лет и репродуктивные установки для использования при разработке региональных программ демографической политики и проведения мониторинга демографической ситуации.

Исследованием было охвачено 284 студентки высших учебных заведений. Результаты анонимного анкетирования анализировались в двух возрастных группах 17–19 лет – I группа (145 человек) и 20–22 года – II группа (139 человек). Использовалась специально разработанная анкета для анонимного опроса, вопросы которой касались репродуктивных установок, уровня и источников информированности относительно полового воспитания, начала половой жизни, использования средств контрацепции, информированности о собственном ВИЧ-статусе.

*Результаты исследования.* По данным медицинских осмотров 76,92% девушек признаны здоровыми, 23,08% осмотренных имеют хронические заболевания репродуктивной системы. Дебют сексуальной активности приходится максимально на возрастной диапазон 17–18 лет (34,57%) и 15–16 лет (19,15%). У 5,53% студенток половые связи сопровождались беременностью с последующим ее прерыванием. По данным опроса у 31,71% студенток, которые имели в анамнезе случайные половые связи, обнаружены болезни репродуктивной системы. Основным источником информации о репродуктивном поведении,

репродуктивном здоров'ї в молодіжній середі являються сверстники і друзі (48,40%), медичні інтернет-ресурси (45,74%), бесіди з родителями (32,45%), СМІ і реклама (28,72%), тематичні заходи в навчальних закладах (17,02%). В ході дослідження встановлено, що 73,31% респонденток вважає двох дітей – ідеальним числом дітей в сім'ї, 16,17% дівчаток віддають перевагу трьом дітям в сім'ї, одній дитині – 7,89% дівчаток. Бездітність вважають «ідеальним» варіантом 2,26% студенток. При умові достатнього якості життя, двоє дітей в сім'ї хотіли б мати 70,40% опитаних, однієї дитини і трьох дітей – 11,55% і 12,27% студенток відповідно. При наявності умов 4,33% дівчаток не хотіли б взагалі мати дітей в сім'ї. Однак на момент опитування 49,82% дівчаток хотіли б мати двох дітей, 5,05% – трьох, 19,86% – однієї дитини і 25,27% – не планують мати дітей.

Вивчення репродуктивного поведінки і репродуктивних установок є важливим фактором для розуміння і прогнозування тенденцій народжуємості в регіоні, для розробки конкретних заходів ефективного демографічного і сімейної політики.

**Ключеві слова:** репродуктивне поведінка, репродуктивні установки, репродуктивне здоров'ї, дівчаток.

*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 30.05.2019 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування



DOI: 10.26693/jmbs04.05.338

УДК 616-018+612.627.1+618.36

Селюкова Н. Ю.<sup>1,2</sup>, Місюра К. В.<sup>1</sup>, Лар'яновська Ю. Б.<sup>2</sup>

## ГІСТОЛОГІЧНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ МАТКИ ВАГІТНИХ ЩУРІВ МОЛОДОГО ТА ЗРІЛОГО ВІКУ В УМОВАХ ФЕТОПЛАЦЕНТАРНОЇ НЕДОСТАТНОСТІ

<sup>1</sup>ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В. Я. Данилевського НАМН України»,  
Харків, Україна

<sup>2</sup>Національний фармацевтичний університет, Харків, Україна

seliukova\_nat@ukr.net

Взаємозв'язок між організмами матері та плодом протягом усього гестаційного періоду значною мірою залежить від стану плаценти, при цьому фетоплацентарний комплекс утворює єдину функціональну систему, що забезпечує необхідні умови для розвитку плода. На стан фетоплацентарного комплексу впливають дуже багато зовнішніх та внутрішніх факторів, починаючи з оточуючого середовища та закінчуючи віком матері. Одним з елементів фетоплацентарного комплексу є матка.

*Метою даної роботи* було дослідження стану матки на 20 день вагітності у щурів, яка була ускладнена фетоплацентарною недостатністю у тварин різних вікових груп.

Відбирали здорових статевозрілих самок щурів популяції Вістар, молодого (3–4 місяця) і зрілого (8–10 місяців) віку. Першою добою вагітності вважали день знаходження сперматозоїдів у ранкових вагінальних мазках. Для моделювання фетоплацентарної недостатності самкам, двох вікових груп, з 12 по 18 день вагітності підшкірно вводили 50% олійний розчин тетрахлорметану в дозі 2 мл/кг маси тіла. Забір матеріалу на гістологічне дослідження у всіх контрольних і дослідних тварин проводили на 20 день вагітності. Зразки фіксували у 10% розчину формаліну, проводили по спиртах зростаючої міцності, заливали у парафін. Блоки зі зразками різали на санному мікротомі, зрізи товщиною 5–6 мкм монтували на предметне скло, фарбували гематоксилином та еозином.

Експериментальна фетоплацентарна недостатність визиває в матці тварин помірно варіюючи за виразністю реактивні структурно-дистрофічні зміни епітелію і строми. Під впливом фетоплацентарної недостатності у частині плацентарних площадок відбуваються зміни альтеративного характеру у губчастій тканині, зменшення васкуляризації. У міометричному сегменті плацентарної площадки кровоносні судини характеризуються малим просвітом, певною звивистістю контурів, що може

бути пов'язано з відсутністю або недостатньою гестаційною трансформацією їх, що є однією з причин розвитку фетоплацентарної недостатності. У нашому дослідженні принципової різниці у стані тканин матки вагітних самок щурів молодого і зрілого віку не помічено.

Експериментальна фетоплацентарна недостатність призводить до порушення матково-плацентарного кровообігу незалежно від віку самки. Такий стан призводить до тромбозу судин, їх оклюзії та формування ділянок інфарктів плацентарної тканини, що в подальшому може призвести до ускладнень при пологах.

**Ключові слова:** вагітність, фетоплацентарна недостатність, вік матері, матка.

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

**Вступ.** Протягом останніх десятиліть середній вік матерів які вперше народжують в розвинених країнах поступово збільшувався, причому жінки (включаючи багатодітних жінок) у віці старше 35 років складають значну частку вагітної популяції [11]. Такі тенденції супроводжуються одночасним зростанням частоти ускладнень на вагітність, таких як індукція після пологів, відсутність прогресу в пологах і кровотеча після пологів [16]. Вік матері після 35 років також пов'язаний із збільшенням частоти кесаревого розтину, швидкості інсультування, вадами розвитку плаценти та ін. [13].

Плацента є динамічною ендокринною тканиною, що демонструє сильні реакції на зміни в материнському оточенні. Як система доставки фетального життєзабезпечення, плацентарне здоров'я має вирішальне значення для росту і розвитку

плода, і діє на інтерфейсі для передачі материнського харчування і порушень навколишнього середовища. Дослідження як на людях, так і на гризунах продемонстрували, що широкий спектр матеріальних ресурсів, таких як надмірне та недостатнє харчування, куріння, прийом наркотиків та алкоголю, інфекція, стрес та вік жінки можуть викликати виражені перетворення у фізіології плаценти. Починаючи від змін у аспектах загальної плацентарної морфології такі, як очевидні зміни ваги плаценти, до більш тонких змін в експресії плацентарного гена, які можуть передбачати змінений транспорт важливих сигналів до плоду [9, 10, 11]. Багато з цих причин призводять до зниження як плацентарного, так і плодового росту, що може мати довгостроковий вплив на здоров'я нащадків.

**Метою** даної роботи було дослідження стану матки на 20 день вагітності у щурів, яка була ускладнена фетоплацентарна недостатність (ФПН) у тварин різних вікових груп.

**Матеріал та методи дослідження.** 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) [6], та «Положення про Комітет з питань етики (біоетики)», 2012 [4]. 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* [5].

Відбирали здорових статевозрілих самок щурів популяції Вістар, молодого (3–4 місяця) і зрілого (8–10 місяців) віку, з нормальним чотирьох-п'ятиденним естральним циклом. Першою добою вагітності вважали день знаходження сперматозоїдів у ранкових вагінальних мазках. Було сформовано 4 групи по 7 вагітних самок.

Для моделювання ФПН самкам, двох вікових груп, з 12 по 18 день вагітності підшкірно вводили 50% олійний розчин тетрахлорметану в дозі 2 мл/кг маси тіла [1].

Забір матеріалу на гістологічне дослідження у всіх контрольних і дослідних тварин проводили на 20 день вагітності. Зразки фіксували у 10% розчині формаліну, проводили по спиртах зростаючої міцності, заливали у парафін. Блоки зі зразками різали на санному мікротомі, зрізи товщиною 5–6 мкм монтували на предметне скло, фарбували гематоксиліном та еозином [3]. Перегляд мікропрепаратів проводили під світловим мікроскопом Granum, мікрофотографування мікроскопічних зображень здій-

снювали цифровою відеокамерою Granum DCM 310. Фотознімки обробляли на комп'ютері Pentium 2,4GHz за допомогою програми Tour View.

### Результати дослідження та їх обговорення.

На всіх досліджених мікропрепаратах у стінці рогу матки і у молодих, і у зрілих за віком самок щурів з фізіологічним перебігом вагітності розрізнялися зони розташування плодів (плацентарні площадки) та міжплодові зони. У міжплодовій зоні чітко видно 3 оболонки: ендометрій (внутрішня слизова), міометрій (м'язова) та серозна. Слизова оболонка (*decidua parietalis*) подана шаром епітелію і власною пластинкою слизової. Епітелій, що вкривав слизову оболонку, одношаровий кубічний. Апікальний край клітин часто розпушений, ядра округлі, базально розташовані, іноді видно перинуклеарне просвітлення цитоплазми клітин. Строма (власна пластинка) подана пухкою волокнистою тканиною з різними за виразністю ознаками набряку і лімфостазу. Вона багата клітинними елементами (переважно клітини фібробластичного ряду), численними, різними за калібром кровоносними судинами, що також варіювали за ступенем розширення та повнокровності. Стан судинної стінки без помітних змін (рис. 1).

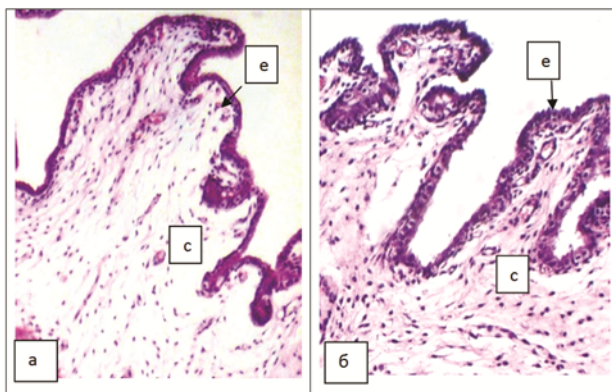


**Рис. 1.** Фрагмент ендометрію міжплодової зони матки самки щура з фізіологічним перебігом вагітності молодого (а) і зрілого (б) віку на 20 день гестації. Епітелій (е), що вистеляє слизову оболонку, одношаровий кубічний, строма (с) з ознаками набряку, лімфостазу, містить багато клітин фібробластичного ряду та достатньо повнокровних тонкостінних кровоносних судин. Гематоксилін-еозин. x250

Міометрій міжплодових зон подано жмутками гладеньких м'язових волокон, що мали різну спрямованість, розподілених тонкими сполучнотканинними прошарками. Добре розрізнялися шари міометрію – м'язові: циркулярний (внутрішній, підслизовий шар) і поздовжній (зовнішній, надсудинний шар) та судинний (середній). Гладком'язові клітини у жмутках гіпертрофовані, межа між ними достатньо чітка, ядра мали овально-видовжену форму.

У вагітних самок зрілого віку м'язові шари міометрію візуально більші за об'ємом. У судинному шарі видно різні за величиною повнокровні кровonosні судини. Судинна стінка та ендотеліальна устілка, стан еритроцитів у просвіті судин візуально не змінені (рис. 2).

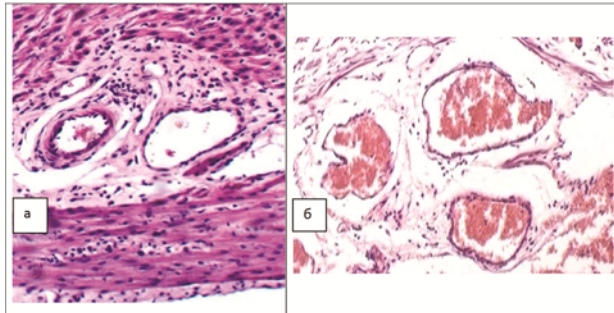


**Рис. 2.** Фрагмент міометрію міжплодової зони матки самки щура з фізіологічним перебігом вагітності молодого (а) і зрілого (б) віку на 20 день гестації. Чітко розрізняються шари міометрію, кровonosні судини судинного шару нормального кровонаповнення. Гематоксилін-еозин (а – x250, б – x100)

У зоні розташування плодів: на зрізах плацентарної площадки видно, що на внутрішній (до просвіту рогу матки) поверхні розташовані децидуальні клітини (чисельність рядів клітин варіює у різних площадках). Під децидуальними клітинами розташована тканина, яка за структурою нагадувала губчасту тканину материнської частини плаценти. Кровonosні судини, що видні у тканині, достатньо повнокровні, з широким просвітом. По краях і в зоні дна губчастої тканини видно невеликі жмутки гладеньких м'язових волокон (рис. 3). В міометральному сегменті плацентарної площадки (на межі м'язового шару і губчастої тканини) спостерігали судини з тонкою стінкою, вистелені одним шаром

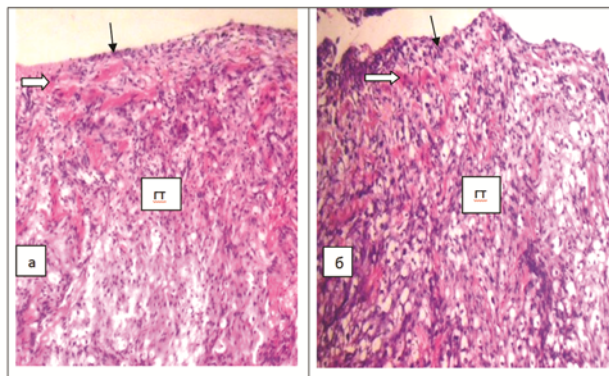


**Рис. 3.** Фрагмент плацентарної площадки матки самки щура з фізіологічним перебігом вагітності молодого (а) і зрілого (б) віку на 20 день гестації. Видно: ряди децидуальних клітин на поверхні (чорна стрілка), м'язові жмутки – (біла стрілка) в губчастій тканині (гт). Гематоксилін-еозин. x200

ендотеліальних клітин, з широким просвітом, в деяких з них видно еритроцити (рис. 4). Можливо це кровonosні судини, що зазнали гестаційну трансформацію. Відомо, що сутність гестаційної перебудови спіральних артерій субплацентарної зони матки (кровопостачають плацентарну площадку) під впливом клітин трофобласту складається у зникненні м'язових клітин з судинних стінок. З вузьких звивистих судин вони перетворюються у широкі судини з податливою стінкою. Як наслідок, покращується перфузія плаценти, забезпечується приріст матково-плацентарного кровотоку у об'ємі, необхідним для нормальної течії вагітності і розвитку плоду [2, 7]. Крім того, такі трансформовані спіральні судини, так як вони позбавлені гладеньком'язових клітин, стають нездатними реагувати на дію судинозвужуючих факторів, що є важливим при пологах і «відходженні» плаценти. У вагітних самок щурів зрілого віку об'єм губчастої тканини і ширина міометрального сегмента плацентарної площадки візуально здаються більшими ніж у молодих вагітних самок того ж строку гестації.

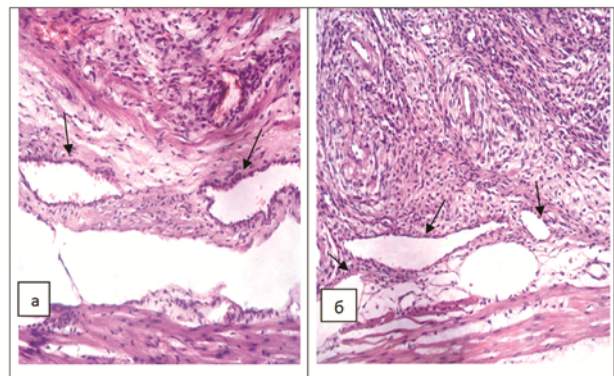


**Рис. 4.** Фрагмент міометрального сегменту плацентарної площадки матки самки щура з фізіологічним перебігом вагітності молодого (а) і зрілого (б) віку на 20 день гестації. Між м'язовим шаром та губчастою тканиною видно кровonosні судини з широким просвітом, тонкою стінкою, вистелені шаром ендотеліальних клітин (стрілки). Гематоксилін-еозин. x200

Експериментальна ФПН визиває в матці тварин на 20 день вагітності помірно варіюючи за виразністю (незалежно від віку досліджених самок) реактивні структурно-дистрофічні зміни. Так у більшості поданих для дослідження фрагментів матки молодих (75%) і зрілих (66,7%) вагітних самок у ендометрію міжплодових зон у поверхневому епітелії чітко видні ознаки подразнення – ядра клітин посунуті з базальних відділів у напрямку центру, апікальні відділи клітин розмиті, цитоплазма просвітлена, межа з підлеглою стромою не чітка. Місцями простежена багатoshаровість розташування клітин. Строма вогнищево густо інфільтрована



круглоклітинними елементами, серед яких багато лімфоцитів, еозинофілів, плазматичних клітин. Відмічені порушення у термінальному судинному руслі – розширення, повнокровність, стаз/тромбоз у артеріолах, прекапілярах, капілярах, венулах; дрібнокрапкові крововиливи (рис. 5).

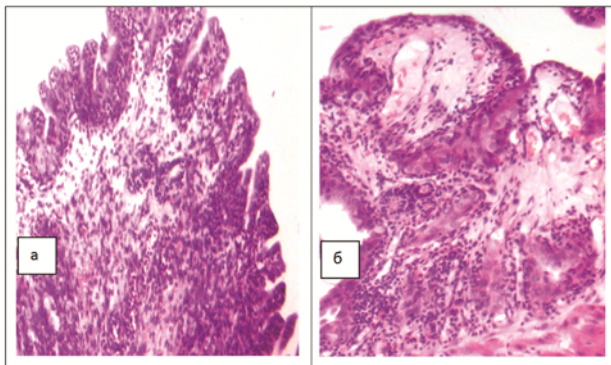


**Рис. 5.** Фрагмент ендометрію міжплодової зони матки вагітної самки щура 20 дня гестації молодого (а) і зрілого (б) віку з експериментальною ФПН. Реактивні зміни епітелію, густа клітинна інфільтрація строми ендометрію. Гематоксилін-еозин. x200

У міометрію м'язові волокна потоншені, прошапки сполучнотканинні розширені і більш «насичені» клітинним вмістом; простежено вакуолізацію гладеньком'язових клітин. Судини судинного шару міометрію часто розширені, повнокровні, в деяких видно стаз еритроцитів, крововиливи (рис. 6).

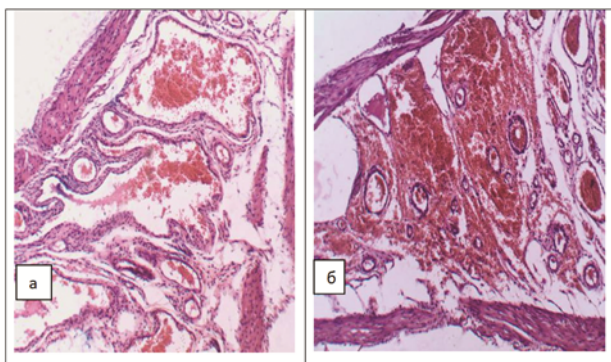


**Рис. 6.** Фрагмент міометрію міжплодової зони матки вагітної самки щура 20 дня гестації молодого (а) і зрілого (б) віку з експериментальною ФПН. Розширення та повнокровність судин у судинному шарі (а, б), крововилив (б). Гематоксилін-еозин. x200

У деяких плацентарних площадках виявлено некроз зовнішньої частини губчастої тканини. Візуально об'єм тканин плацентарної площадки, васкуляризація тканин, були менші за такі у самок з фізіологічним перебігом вагітності (рис. 7).

У міометральному сегменті плацентарних площадок і у молодих, і у зрілих за віком самок щурів

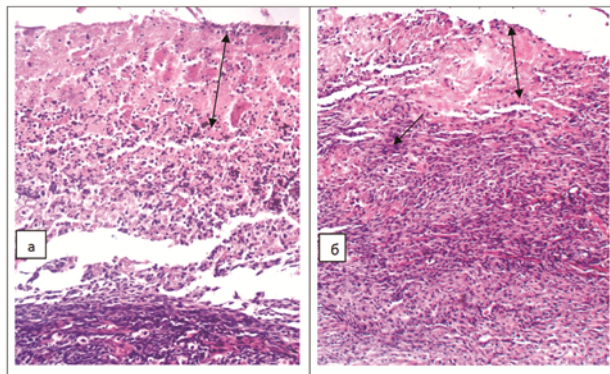


**Рис. 7.** Фрагмент плацентарної площадки матки вагітної самки щура 20 дня гестації молодого (а) і зрілого (б) віку з експериментальною ФПН. Некроз губчастої тканини (двоголові стрілки); кровоносні судини губчастої тканини виразно звужені (стрілки). Гематоксилін-еозин. x200

більшість кровоносних судин, що там розташовані, мали вузький просвіт, деякі з них мали звивисту форму (рис. 8). Можна припустити, що ці судини не зазнали або зазнали неповну гестаційну перебудову, що є однією з причин розвитку ФПН [2].

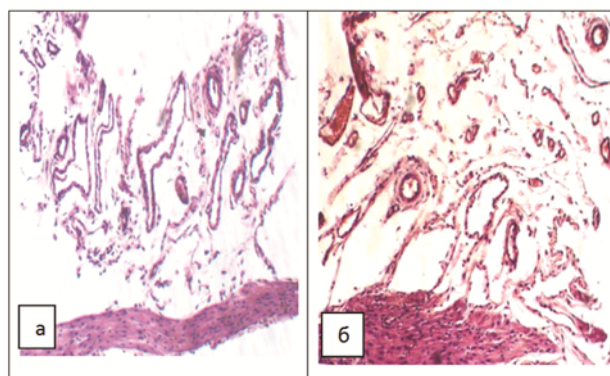


**Рис. 8.** Фрагмент міометрального сегмента плацентарної площадки матки вагітної самки щура 20 дня гестації молодого (а) і зрілого (б) віку з експериментальною ФПН. Видно багато судин з звуженим просвітом, у деяких – звивиста форма. Гематоксилін-еозин. x200

Крім того, при мікроскопії плацентарних площадок у окремих з них було видно щось подібне «обривкам» трофоспонгіуму фетальної частини плаценти, що «зрослися» з дрібними залишками губчастої тканини материнської частини плаценти і губчастої тканини площадки, і все це виглядало чимось єдиним (рис. 9). Можливо, це так зване «вращення» плаценти, яке розглядається як своєрідна форма патології матково-плацентарної області [13]. При такому феномені значно утруднюється процес відокремлення плаценти від своєї плацентарної площадки при пологах.

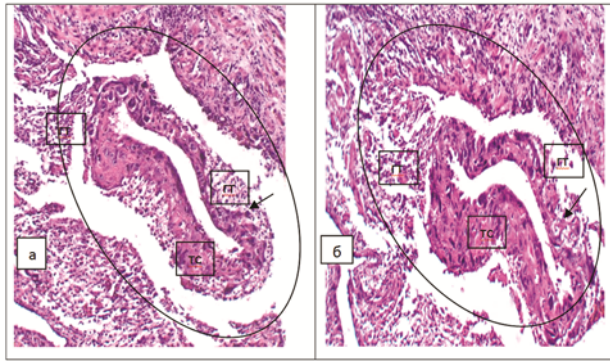


**Рис. 9.** Фрагмент плацентарної площадки матки вагітної самки щура 20 дня гестації молодого (а) і зрілого (б) віку з експериментальною ФПН. Зрошення (овал) губчастої тканини площадки з залишками губчастої тканини материнської частини плаценти (гт) і трофоспонгіумом (тс). Гематоксилін-еозин. x200

Отже, підводячи підсумок отриманим світлооптичним даним, можна зробити наступні узагальнення: ФПН впливає на ендометрій матки, викликаючи вогнищеві реактивні структурно-дистрофічні зміни епітелію і строми. Під впливом ФПН у частині плацентарних площадок відбуваються зміни альтеративного характеру у губчастій тканині, зменшення васкуляризації. У міометричному сегменті плацентарної площадки кровоносні судини характеризуються малим просвітом, певною звивистістю контурів, що може бути пов'язано з відсутністю або не-

достатньою гестаційною трансформацією їх, що є однією з причин розвитку ФПН. У нашому дослідженні принципової різниці у стані тканин матки вагітних самок щурів молодого і зрілого віку не помічено. Але іншими авторами була помічена різниця між зрілими та молодими тваринами. Так, повідомлялося про негативну кореляцію між скорочувальною активністю і збільшенням віку матері [14, 15], де зрілі породільні жінки демонструють знижену спонтанну міометриальну скоротливу активність порівняно з молодими [8].

**Висновки.** Експериментальна фетоплацентарна недостатність веде до порушення матково-плацентарного кровообігу незалежно від віку самки. В двох вікових групах спостерігали виразні гострі запальні порушення не тільки в ендометрії, а також і в міометрії. Такий стан призводить до тромбозу судин, їх оклюзії та формування ділянок інфарктів плацентарної тканини, що в подальшому може призвести до ускладнень у вагітних, таких як: індукція після пологів, відсутність прогресу в пологах, кровотеча після пологів.

**Перспективи подальших досліджень.** У подальших дослідженнях планується проведення гістологічних досліджень стану плаценти з експериментальною ФПН, що допоможе виявити зміни на тканинному рівні. Також буде цікавим виявити можливу різницю в стані плаценти ускладненою ФПН від статі плода.

## References

1. Jakovljeva LV, Zajchenko GV, Cypkun AG, et al. *Doklinichne vyvchennja likars'kyh zasobiv, pryznachenyh dlja likuvannja placentalnoi dysfunkcii*: Metodichni rekomendacii. Kyiv; 2009. 61 p. [Ukrainian]
2. Kuznecov RA, Peretjatkо LP. Osnovnye mehanizmy profilaktiki i korrakcii placentalnoj nedostatochnosti guminovymi soedinenijami v jeksperimente. *Vestn Novih Med Nehnologij*. 2007; 14(3): 19-23. [Russian]
3. Merkulov GA. *Kurs patologogistologicheskoi tehniki*. M; 1969. 424 p. [Russian]
4. 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]
5. Nakaz № 249 vid 01.03.2012. Porjadok provedennja naukovymy ustanovamy doslidiv, eksperymentiv na tvarynah. *Oficijnyj visnyk Ukrainy*. 2012; 24: 82. [Ukrainian]
6. Verhovna Rada Ukraїny. Jevropejs'ka konvencija pro zahyst hrebetnyh tvaryn, shho vykorystovujut'sja dlja doslidny-c'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]
7. Burton GJ, Jauniaux E. Pathophysiology of placental-derived fetal growth restriction. *Am J Obstet Gynecol*. 2017; 218(2): S745-S761. PMID: 29422210. DOI: 10.1016/j.ajog.2017.11.577
8. Elmes M, Szyszka A, Pauliat C, Clifford B, Daniel Z, Cheng Z, et al. Maternal age effects on myometrial expression of contractile proteins, uterine gene expression, and contractile activity during labor in the rat. *Physiol Rep*. 2015; 3(4): e12305. PMID: 25876907. PMCID: PMC4425948. DOI: 10.14814/phy2.12305
9. Ganapathy V. Drugs of abuse and human placenta. *Life Sci*. 2011; 88: 926-30. PMID: 20932493. PMCID: PMC3710451. DOI:10.1016/j.lfs.2010.09.015
10. Gheorghe CP, Goyal R, Mittal A, Longo LD. Gene expression in the placenta: maternal stress and epigenetic responses. *Int J Dev Biol*. 2010; 54(2-3): 507. PMID: 19876832. PMCID: PMC2830734. DOI: 10.1387/ijdb.082770cg
11. Matthews TJ, Hamilton BE. First births to older women continue to rise. *NCHS Data Brief*. 2014; 152: 1-8. PMID: 24813228
12. Nugent BM, Tracy L, Bale BA. The omniscient placenta: Metabolic and epigenetic regulation of fetal programming. *Front Neuroendocrinol*. 2015; 39: 28-37. PMID: 26368654. PMCID: PMC4681645. DOI: 10.1016/j.yfrne.2015.09.001



13. Patel R, Moffatt JD, Mourmoura E, Demaison L, Seed PT, Poston L, et al. Effect of reproductive ageing on pregnant mouse uterus and cervix. *J Physiol.* 2017; 595(6): 2065-84. PMID: 28083928. PMCID:PMC5350451. DOI: 10.1113/JP273350
14. Smith GCS, Cordeaux Y, White IR, Pasupathy D, Missfelder-Lobos H, Pell JP, et al. The Effect of Delaying Childbirth on Primary Cesarean Section Rates. *PLoS Med.* 2008; 5(7): e144. PMID: 18597550. PMCID: PMC2443199. DOI: 10.1371/journal.pmed.0050144
15. Walker KF, Bugg G, Macpherson M, McCormick C, Wildsmith C, Smith G, et al. Induction of labour versus expectant management for nulliparous women over 35 years of age: a multi-centre prospective, randomised controlled trial. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2012; 12: 145. PMID: 23231750. PMCID: PMC3560256. DOI: 10.1186/1471-2393-12-145
16. Yogev Y, Melamed N, Bardin R, Tenenbaum-Gavish K, Ben-Shitrit G, et al. Pregnancy outcome at extremely advanced maternal age. *Am J Obstet Gynecol.* 2010; 558: e551-e557. PMID: 20965486. DOI: 10.1016/j.ajog.2010.07.039

УДК 616-018+612.627.1+618.36

# **ГИСТОЛОГИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ МАТКИ БЕРЕМЕННЫХ КРЫС МОЛОДОГО И ЗРЕЛОГО ВОЗРАСТА В УСЛОВИЯХ ФЕТОПЛАЦЕНТАРНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ** **Селюкова Н. Ю., Мисюра К. В., Ларьяновская Ю. Б.**

**Резюме.** Взаимосвязь между организмами матери и плодом в течение всего гестационного периода в значительной степени зависит от состояния плаценты, при этом фетоплацентарный комплекс образует единую функциональную систему, обеспечивающую необходимые условия для развития плода. На состояние фетоплацентарного комплекса влияет очень много внешних и внутренних факторов, начиная с окружающей среды и заканчивая возрастом матери. Одним из элементов фетоплацентарного комплекса является матка.

Целью данной работы было исследование состояния матки на 20 день беременности у крыс, которая была осложнена фетоплацентарной недостаточностью у животных разных возрастных групп.

Отбирали здоровых половозрелых самок крыс популяции Вистар, молодого (3–4 месяца) и зрелого (8–10 месяцев) возраста, с нормальным эстральным циклом. Первым днём беременности считали день нахождения сперматозоидов в утренних вагинальных мазках. Для моделирования фетоплацентарной недостаточности самкам, двух возрастных групп, с 12 по 18 день беременности подкожно вводили 50% масляный раствор тетрахлолорметана в дозе 2 мл/кг массы тела. Забор материала на гистологическое исследование во всех контрольных и опытных животных проводили на 20 день беременности. Образцы фиксировали в 10% растворе формалина, проводили по спиртам возрастающей концентрации, заливали в парафин. Блоки с образцами резали на санном микротоме, срезы толщиной 5–6 мкм крепили на предметное стекло, окрашивали гематоксилином и эозином.

Экспериментальная фетоплацентарная недостаточность вызывает в матке животных, умеренно варьируя по выразительности, реактивные структурно-дистрофические изменения эпителия и стромы. Под влиянием фетоплацентарной недостаточности в части плацентарных площадок происходят изменения альтеративного характера в губчатой ткани, уменьшение васкуляризации. В сегменте миометрия плацентарной площадки кровеносные сосуды характеризуются малым просветом, определенной извитостью контуров, это может быть связано с отсутствием или недостаточной гестационной трансформацией их, что является одной из причин развития фетоплацентарной недостаточности. В нашем исследовании принципиальной разницы в состоянии тканей матки беременных самок крыс молодого и зрелого возраста не замечено.

Экспериментальная фетоплацентарная недостаточность приводит к нарушению маточно-плацентарного кровообращения независимо от возраста самки. Такое состояние приводит к тромбозу сосудов, их окклюзии и формированию инфарктных участков плацентарной ткани, в дальнейшем может привести к осложнениям при родах.

**Ключевые слова:** беременность, фетоплацентарная недостаточность, возраст матери, матка.

UDC 616-018+612.627.1+618.36

# **Histological Research of Uterus in Pregnant Rats of Young and Mature Age in the Conditions of Fetoplacental Insufficiency** **Seliukova N. Yu., Misiura K. V., Larianovskaia Yu. B.**

**Abstract.** It is well known that the relationship between maternal organisms and the fetus during the entire gestational period largely depends on the state of the placenta. Moreover, the fetoplacental complex forms a single functional system that provides the necessary conditions for the development of the fetus. A lot of

external and internal factors affect the state of the fetoplacental complex, starting with the environment and ending with the age of the mother. One of the elements of the fetoplacental complex is the uterus.

*The purpose of the work* was to study the state of the uterus on the 20<sup>th</sup> day of pregnancy in rats, which was complicated by fetoplacental insufficiency in animals of different age groups.

*Material and methods.* We selected healthy adult female Wistar rats, young (3–4 months) and mature (8–10 months), with a normal estrous cycle. The first day of pregnancy was considered the day when the sperm was found in morning vaginal smears. To simulate fetoplacental insufficiency, 50% oily solution of carbon tetrachloride was administered subcutaneously to females of two age groups, from the 12<sup>th</sup> to 18<sup>th</sup> days of pregnancy at a dose of 2 ml/kg for the body weight. Material sampling for histological examination in all control and experimental animals was performed on the 20<sup>th</sup> day of pregnancy. Samples were fixed in 10% formalin solution, carried out on alcohols of increasing concentration, embedded in paraffin. Blocks with samples were cut on a sled microtome; sections of 5–6 microns thick were fixed on a glass slide, stained with hematoxylin and eosin.

*Results and discussion.* Experimental fetoplacental insufficiency caused in the uterus of animals moderately varying in expressiveness reactive structural-dystrophic changes in the epithelium and stroma. Under the influence of fetoplacental insufficiency, in parts of the placental sites, alternative changes occurred in the spongy tissue, and vascularization decreased. In the segment of the myometrium of the placental site, the blood vessels were characterized by a small lumen, determined by the tortuosity of the contours. This may be due to the absence or insufficient gestational transformation of them, which is one of the reasons for the development of fetoplacental insufficiency. In our study, the fundamental difference in the state of the uterine tissues of pregnant female rats of young and mature age was not observed.

*Conclusion.* Experimental fetoplacental insufficiency led to impaired uteroplacental circulation, regardless of the age of the female. This condition was followed by thrombosis of blood vessels, their occlusion and the formation of infarction sites of the placental tissue, which may further lead to complications during childbirth.

**Keywords:** pregnancy, placental insufficiency, maternal age, uterus.

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

Стаття надійшла 09.06.2019 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs04.05.345

UDC 616–001.3–092.9–02:613.84

Tkachenko V. M.<sup>1</sup>, Komisova T. E.<sup>2</sup>

## LONG-TERM EFFECTS OF PARENTS' PASSIVE SMOKING ON THE MORPHOFUNCTIONAL STATUS OF ADRENAL GLANDS AND THYMUS IN THEIR DESCENDANTS

<sup>1</sup>Kharkiv Specialized School of I–III degrees № 134, Ukraine<sup>2</sup>H. S. Skovoroda Kharkiv National Pedagogical University, Ukraine

tatyanakomisova@gmail.com; annetka1999@ukr.net

*The purpose of our research* was to study the morphofunctional status of the adrenal glands and thymus in the descendants with a mechanical wound to determine the long-term consequences effects of their parents' passive smoking on resistance and reactivity.

*Material and methods.* The study was carried out on 73 rats (25 females and 10 males aged 3 months; 38 descendant females at the age of 2 months) belonging to the Vistar line. The animals were kept under normal vivarium conditions under natural light, with a common diet. The use of water was free.

*Results and discussion.* The study showed that changes in the morphofunctional status of the adrenal glands and thymus in the descendants of rats born from parents exposed to passive tobacco smoking are manifested depending on fumigation of only the father or father and mother, as well as the period of the skin cut made. Reduction of the spongiocytes total number in the descendant sacrificed in 24 h and 48 h after mechanical wounding, whose father was subjected to passive tobacco smoking using the "Priluki" light cigarettes (groups 2, 5), amounted by 27% and 25%, respectively. Increase in the width of the adrenal glands' zone fasciculata was observed in the descendants of group 3 (males and females were subjected to tobacco intoxication with "Priluki" light cigarettes) was by 15% and in group 6 it was by 13%. Group 6 rat descendants had the medullary substance area increased twice. The obtained results indicate the hormones secretion activating in the respective adrenal glands areas, which is a sign of the descendant's stress in the mentioned experimental groups. In group 5, reduction of the medullary substance area was by 24%, which may be due to its function's depletion. Histological studies of the adrenal glands in the second group showed an increase of the spongiocytes nuclei, the cytolysis areas occurrence, and in animals of group 3, hyperplasia of spongiocytes was determined. In group 3, the absolute thymus mass grew by 81%, in group 6 it increased by 55%. In these groups,

the relative thymus mass grew by 50% in comparison with the control groups. In groups 3, 5, 6 the area of epithelial cells' nuclei grew (by 17%, 21% and 34%, respectively).

*Conclusions.* The revealed changes are specific manifestations of the compensatory response to wounds healing in the descendants whose parents were subjected to chronic fumigation.

**Keywords:** local immunity, mechanical wound, passive tobacco smoking, adrenal glands, spongiocytes, thymus, epithelial cells.

**Research relation to the department plans, programs and themes.** The work is a fragment of the research project "Reactivity and resistance status of rats descendant born of tobacco intoxicated parents", state registration No. 01.15.U005819.

**Introduction.** In recent years, the effects of tobacco smoking on health have been studied almost comprehensively. Many clinical and experimental studies have proved the negative impact of tobacco smoke components on direct smokers, primarily on the respiratory and cardiovascular systems, causing chronic obstructive pulmonary disease and oncology diseases [3, 12, 15].

The study of passive smoking on human health is episodic and fragmentary, and the issues of the long-term parent tobacco-smoking consequences' effects on the child's development and health are revealed to a lesser degree. Thus, clinical studies [8, 17] showed that the fetal condition had pathological deviations under different smoking options in parents. In experimental work by Gubina-Vakulik, Yunusova, Lukyanova [7] it is stated that tobacco-smoking modeling in parent rats causes endothelial dysfunction of blood vessels in newborns, which is the most pronounced in the endothelium status changes of both genders in the case of the both parents "tobacco-smoking".

One of the most topical and poorly studied issues is the immune and endocrine systems status of

children born in the parental smoking conditions. The latter is characterized during pregnancy as a chronic distress of varying severity [8]. According to modern ideas, the most important organs of the immune-endocrine system involved in reactions to stress are thymus and adrenal glands, whose action is aimed at supporting homeostasis. It is known that adrenal hormones (glucocorticoids) suppress cellular and humoral immunity, reduce the number of lymphocytes in the blood, thereby reducing the process of inflammation. On the other hand, thymus hormones play an important role in the adrenal function's regulation [9]. In experimental studies, it was found that glucocorticoids had a modeling effect on the epithelial cells of the thymus stroma and on the secretion of biologically active substances, as well as on the thymocytes differentiation and the T-cell receptors occurrence. According to Labunets, Magdych [9], in the immune endocrine interaction, thymus has a reversible effect on the neuroendocrine system and is important for the stress reaction implementation involving the epiphysis and adrenal glands. Thus, in adult animals after the thymus removal, the reaction of the epiphysis and the adrenal glands to stress is discontinued. This can partly be explained by the ability of the thymic hormone to directly enhance the melatonin secretion by the epiphysis and that of corticosterone by the adrenal glands. In our previous experimental studies [13], it was found that tobacco intoxication of rat parents with "Vatra" "heavy" cigarettes without a filter led to disorders of resistance in their descendant during wounds healing, causes changes in the adrenal glands morphology [14].

**The purpose** of our research was to study the morphofunctional status of the adrenal glands and thymus in the descendant with a mechanical wound to determine the long-term consequences effects of their parents' passive smoking on resistance and reactivity.

**Material and methods.** The study was carried out on 73 rats (25 females and 10 males aged 3 months; 38 descendant females at the age of 2 months) belonging to the Vistar line. The animals were kept under normal vivarium conditions under natural light, with a common diet. The use of water was free.

Males and females were subjected to intoxication with tobacco smoke from "Priluki" light cigarettes containing 0.6 mg of nicotine and 12 mg of resin.

Modeling of chronic tobacco smoking was carried out using a specially designed 27 liters hermetic chamber. (Certificate of Acceptance No. 3991837 dated December 13, 1985, State Committee on Inventions and Discoveries.). Tobacco smoke of ½ cigarettes was dosed into the chamber, while in the chamber there were simultaneously 5 animals during a

15 minutes period (5 minutes for the injection of smoke into the chamber and 10 minutes for the observation of animals' behavior). During the first 2–3 fumigations the animals were kept in a chamber for 10 minutes. The experiment lasted 5 months, the total of 51 fumigations were performed, and the control animals were kept for 15 minutes in the same chamber, but were not exposed to tobacco smoke. During the mating period, fumigation of experimental animals was not carried out. To study the resistance in the descendants born in the conditions of parental smoking, the morphofunctional status of the adrenal glands and thymus were studied in healing wounds. For this purpose, the infant rats of the studied groups, at the age of 2 months, were made cuts 10 mm long, 3 mm wide, on the outer surface of the right hind limb, within a single day.

According to the time schedule of the descendant's withdrawing from the experiment (sacrificing), which was carried out in 24 h and 48 h after the incision, the rats were divided into groups: 1, 4 – the control group of descendants, who were sacrificed after mechanical wounding in 24 h and 48 h, respectively; 2, 5 – the experimental groups of descendants, where only males was subjected to passive tobacco smoking, and the infant rats were sacrificed after mechanical wounding in 24 h and 48 h, respectively; 3, 6 – descendants obtained from the males and females that were both exposed to tobacco intoxication, sacrificed after mechanical wounding in 24 h and 48 h, respectively.

To analyze the obtained data, the reference values of the studied indices in the intact animals were used, being obtained in the research at the DM habil. Professor Ya. R. Sinelnikov (Department of Anatomy and Physiology of Humans and Animals, Kharkiv H.S. Skovoroda National Pedagogical University).

To establish the degree of rats' intoxication with tobacco smoke, the amount of the main nicotine metabolite in serum - thiocyanide K (cotinine) was determined by the spectrophotometry method [1]. The rats' parents' blood serum study was carried out at the Laboratory of Biochemistry under the Central Research Laboratory of the Kharkiv National Medical University. Sacrificing of experimental animals was carried out in accordance with the euthanasia rules indicated in the instructional guidelines authorized by the MOH of Ukraine and with the general ethical principles of performing animal experiments, agreed with the provisions of the "European Convention for the Protection of Vertebrate Animals Used for Research and Other Scientific Purposes" [4]. Euthanasia of animals was carried out by intraperitoneal administration of a three-fold narcotic dose of sodium pentobarbital.



After decapitation, the adrenal glands and thymus were taken from the descendant. The rats' body weight was controlled by weighing the animals with the VNC-2M (error:  $\pm 2$  g) dial desktop scales. To determine the absolute mass of adrenal glands, the thymus was weighed with AXIS AN50 (fission price – 0.0001g) analytical electronic scales. Subsequently, the relative mass of the adrenal glands and thymus was calculated, which was calculated in relation to the animal's body weight.

The adrenal glands and thymus were fixed in 10% neutral formalin, dehydrated in alcohols of ascending concentration, and embedded into paraffin blocks. Sections 5–6  $\mu\text{m}$  thick were stained with hematoxylin-eosin. Light microscopy was performed using a Zeiss microscope (Germany). The morphometry of infant rats' adrenal glands and thymus was performed using a Biolam microscope (Russian Federation) with the magnification of x400. Microscopy was performed with an "Olympus" microscope (Japan).

The adrenal glands morphofunctional activity was determined by counting the number of spongiocytes (cells of the adrenal glands' zona fasciculata) and computerized kariometry in digital images was performed using software suitable for the "Olympus" microscope (Japan); the medullary substance area and the width of the glomerular, fasciculata, reticularis zones were measured using the LOMO microscope with the AM-29 ocular micrometer. In each specimen, 10 fields of view were assessed by means of random sampling. In the selected samples, 30 nuclei were studied. The thymus epithelial cells kariometry was performed using the similar procedure.

The differences reliability was assessed using the t-Student's test, with  $P < 0.01$ ,  $P < 0.05$ . Digital material was processed according to the standard methods of variation statistics [10].

**Results of the study and their discussion.** In order to diagnose chronic tobacco intoxication in the parent rats' blood, the content of the main nicotine metabolite, cotinine, was determined [2, 5]. The statis-

tically significant growth of cotinine ( $8.12 \pm 0.42 \mu\text{g} / \text{l}$ ,  $P < 0.05$ ) in animals subjected to fumigation with "Priluki" light cigarettes when compared to the control group ( $6.34 \pm 0.32 \mu\text{g} / \text{l}$ ) is an irresistible proof to the fact of the passive tobacco intoxication.

It is known that manifestations of prolonged stresses, including tobacco smoking, are disorders of the immune and neuroendocrine systems, and the first signs of stress are morphofunctional changes of the adrenal glands and thymus [9]. Analyzing the obtained data, it was found that the absolute thymus mass in the descendant of group 4 grew twice as compared to the reference values, whereas in group 1 the thymus absolute weight did not change. Relative mass of the thymus in the specified groups remained at the level of reference values. In group 2, the absolute weight of the thymus grew by 41%, in group 3 it increased by 81% ( $P^{**} < 0.01$ ), in group 6 it grew by 55% ( $P^{**} < 0.01$ ) in comparison with the control groups. In these groups the thymus relative mass increased by 50% ( $P^* < 0.01$ ,  $P^{**} < 0.01$ ) in comparison to the reference values and the control groups (table 1).

The absolute mass of the adrenal glands did not have a statistically significant difference in the infant rats of the control and experimental groups compared to the reference values. However, in the descendant of group 4, the adrenal glands relative mass growth by 44% ( $P^* \leq 0.01$ ), and the tendency to reduce by 11% in group 1 compared to the reference values were observed (table 2).

The relative weight of the adrenal glands is significantly reduced in the descendant of group 2, where only males were fumigated, only compared to reference values, by 25% ( $P^* < 0.01$ ). In group 5, the relative weight of the adrenal glands did not differ from the control and reference values. In the descendant of groups 3, 6 the relative weight of the adrenal glands is increased in comparison with the reference values, by 33% ( $P^* < 0.01$ ) and by 61% ( $P^* < 0.01$ ) respectively. It should be noted that the relative weight of the adrenal glands in group 3 compared to group 1 is increased

**Table 1** – The thymus weight (g), the relative thymus weight (g/g), and the nuclei area of epithelial cells ( $\mu\text{m}^2$ ) of the descendant whose parents were subjected to the "Priluki" light cigarettes smoking

| Indices                      | Reference value   | 1<br>(n 5)        | 2<br>(n 5)                                         | 3<br>(n 7)                                           | 4<br>(n 5)                      | 5<br>(n 6)                                          | 6<br>(n 10)                                           |
|------------------------------|-------------------|-------------------|----------------------------------------------------|------------------------------------------------------|---------------------------------|-----------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|
| Thymus weight, g             | $0.11 \pm 0.01$   | $0.12 \pm 0.01$   | $0.17 \pm 0.02$<br>$P^* < 0.01$<br>$P^{**} < 0.01$ | $0.29 \pm 0.06$<br>$P^* < 0.01$<br>$P^{**} < 0.01$   | $0.22 \pm 0.02$<br>$P^* < 0.01$ | $0.21 \pm 0.02$                                     | $0.34 \pm 0.02$<br>$P^* < 0.01$<br>$P^{**} < 0.01$    |
| Relative thymus weight, g/g  | $0.002 \pm 0.001$ | $0.002 \pm 0.001$ | $0.002 \pm 0.001$                                  | $0.003 \pm 0.001$<br>$P^* < 0.01$<br>$P^{**} < 0.01$ | $0.002 \pm 0.001$               | $0.002 \pm 0.001$                                   | $0.003 \pm 0.001$<br>$P^* < 0.01$<br>$P^{**} < 0.01$  |
| Nuclei area, $\mu\text{m}^2$ | $11.73 \pm 0.22$  | $11.16 \pm 0.18$  | $11.13 \pm 0.49$                                   | $13.03 \pm 0.58$<br>$P^* < 0.01$<br>$P^{**} < 0.01$  | $10.02 \pm 0.01$                | $12.07 \pm 0.61$<br>$P^* < 0.01$<br>$P^{**} < 0.01$ | $13.43 \pm 0.53$ ,<br>$P^* < 0.01$<br>$P^{**} < 0.01$ |

**Note:**  $P^* < 0.01$  – compared to the reference values;  $P^{**} < 0.01$  – compared to the control groups.

**Table 2** – Weight (g), relative weight (g/g), width of cortical zone (μm) and the medullary substance area (mm<sup>2</sup>) of adrenal glands in the descendant whose parents were subjected to fumigation with “Priluki” cigarettes

| Indices                              | Reference values | 1<br>(n 5)                                  | 2<br>(n 5)                                  | 3<br>(n 7)                                  | 4<br>(n 5)                  | 5<br>(n 6)                               | 6<br>(n 10)                                 |
|--------------------------------------|------------------|---------------------------------------------|---------------------------------------------|---------------------------------------------|-----------------------------|------------------------------------------|---------------------------------------------|
| Weight (g)                           | 0.001±0.001      | 0.001±0.001                                 | 0.002±0.001                                 | 0.002±0.001                                 | 0.001±0.001                 | 0.002±0.001                              | 0.002±0.001                                 |
| Relative weight (g/g)                | 0.0018±0.001     | 0.0016±0.001                                | 0.0012±0.001                                | 0.0024±0.001<br>P* $<$ 0.01<br>P** $<$ 0.01 | 0.0026±0.001<br>P* $<$ 0.01 | 0.0020±0.001                             | 0.0029±0.001<br>P* $<$ 0.01<br>P** $<$ 0.01 |
| Zona glomerulosa, μm                 | 63.53±3.42       | 67.78±3.90                                  | 77.78±3.24<br>P* $<$ 0.01<br>P** $<$ 0.01   | 77.94±3.98<br>P* $<$ 0.01<br>P** $<$ 0.01   | 72.50±1.29<br>P* $<$ 0.01   | 77.5±3.75<br>P* $<$ 0.01<br>P** $<$ 0.01 | 66.58±3.51                                  |
| Zona fasciculata, μm                 | 370±17.2         | 353.44±13.19<br>P* $<$ 0.01<br>P** $<$ 0.01 | 262.27±12.16<br>P* $<$ 0.01<br>P** $<$ 0.01 | 406.88±16.73<br>P* $<$ 0.01<br>P** $<$ 0.01 | 362.19±12.46                | 239.5±11.04<br>P* $<$ 0.01               | 411.58±20.46<br>P* $<$ 0.01<br>P** $<$ 0.01 |
| Reticular zone, μm                   | 256.11±11.97     | 261.18±8.05                                 | 337.5±16.84<br>P* $<$ 0.01<br>P** $<$ 0.01  | 305.31±15.22<br>P* $<$ 0.01<br>P** $<$ 0.01 | 279.72±8.81<br>P* $<$ 0.01  | 282.0±14.67                              | 264.21±13.69                                |
| Medullary substance, mm <sup>2</sup> | 0.28±0.05        | 0.25±0.07                                   | 0.26±0.04                                   | 0.47±0.02<br>P* $<$ 0.01<br>P** $<$ 0.01    | 0.29±0.01                   | 0.22±0.07<br>P* $<$ 0.01<br>P** $<$ 0.01 | 0.63±0.03<br>P* $<$ 0.01<br>P** $<$ 0.01    |

**Note:** P\* $<$ 0.01 – compared to the reference values; P\*\* $<$ 0.01 – compared to the control groups.

by 50% (P\*\* $<$ 0.01), and in group 6 does not have statistically significant difference (**table 2**). Meanwhile, in these groups, the relative weight of the thymus is also increased in comparison with the reference values and with those in the control groups (1, 4) (**table 1**).

In the process of the thymus cells (thymocytes) maturation, an important role is played by epithelial cells. In groups 3, 5, 6 in comparison with groups 1 and 4, the epithelial cell nuclei area has grown by 21%, 17% and 34% respectively (P\*\* $<$ 0.01). Similar changes were also observed when comparing the nuclei area of epithelial cells in infant rats with the reference data (P\* $<$ 0.01). In the descendant of group 2, statistically significant changes in the morphofunctional structure of the thymus compared to those in the control group 1 have not been established (**table 1**).

Smoking of parents and wounding of their descendants can be considered a condition that requires adaptation changes, in which the adrenal glands play an essential role. The histological structure of the adrenal glands is significantly different from the control ones in the experimental groups of infant rats. In the descendants of groups 2, 3 and 5 the width of the glomerular zone has statistically significantly increased both in the control groups and in the reference values. The glomerular area growth in the adrenal glands was also observed in the descendants whose mothers were subjected to hypoxia [15]. In group 6, this index was almost unchanged compared to the reference values and the control group's indices (**table 2**).

The width of the zona fasciculata in groups where passive smoking was restricted to males was reduced

by 25% in group 2 (P\*\* $<$ 0.01), and in group 5 by 34% (P\*\* $<$ 0.01) in comparison with the control groups. In the descendants of the groups where mothers and fathers (groups 3, 6) were subjected to passive smoking, the opposite changes occurred: the width of the zona fasciculata in their adrenal glands increased by 15% (P\*\* $<$ 0.01) and 13% (P\*\* $<$ 0.01) (**table 2**), in comparison with the control values. Similar changes were observed when comparing the above indices of adrenal glands to the reference values. In the zona fasciculata of the control group we found no cytolysis foci observed in groups 2, 5 (**fig. 1, fig. 2**, respectively).

Glucocorticoids play an important role in wound healing. Therefore, in the adrenal glands' zona fasciculata, the spongiocytes number counting was carried out, where the main glucocorticoids synthesis took place (in rats it is corticosterone). In groups 2 and 5, the number of spongiocytes reduced statistically

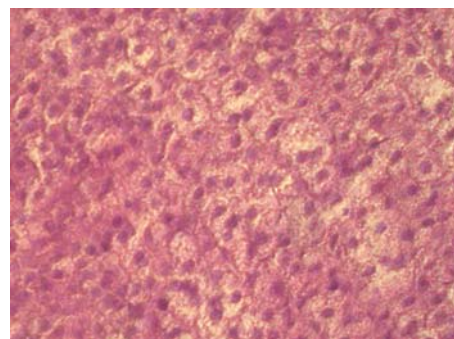


**Fig. 1.** Zona fasciculata of the adrenal glands cortex in the animals of group K24. Spongiocytes have a dark, rounded nucleus and varying degrees of vacuolated cytoplasm. Staining with hematoxylin-eosin. Magnification x 400

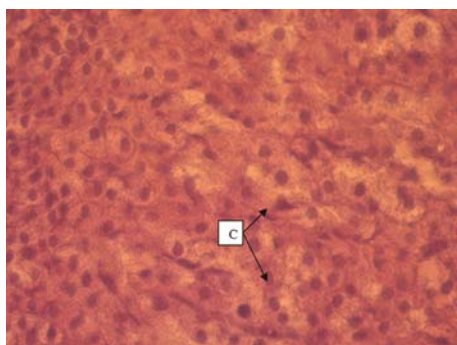


**Fig. 2.** Zona fasciculata of the adrenal glands cortex in the animals of group 2. Enlargement of spongiocytes nuclei, occurrence of cytolysis foci (C). Staining with hematoxylin-eosin. Magnification x 400

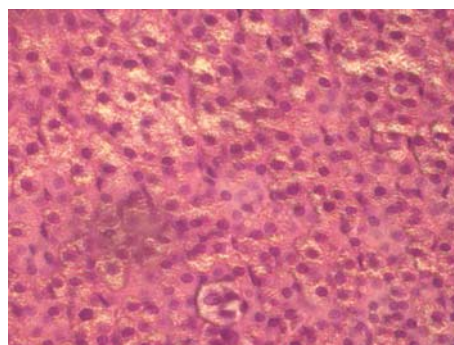


**Fig. 3.** Zona fasciculata of the adrenal glands cortex in the animals of group 3. Hyperplasia of spongy sac. Staining with hematoxylin-eosin. Magnification x 400

significantly by 27% ( $P^{**}<0.01$ ) and 25% ( $P^{**}<0.01$ ), respectively, in comparison to groups K24, K48. Such changes were also observed when comparing this index with the reference values (table 3).

The descendants in the groups where only males were subjected to passive smoking, had an increased nuclei area and a reduced number of spongiocytes (table 3), thus indicating the increased morphofunctional activity of the adrenal glands. In future, such changes can lead to an accelerated exhaustion of their functioning. Our data is to some extent consistent with Skurchak's study [11], which shows a decrease of the spongiocytes' diameter and the cellular elements' density in stillbirths from mothers who suffered from alcoholism and drug addiction.

The revealed spongiocytes hyperplasia of the adrenal glands zona fasciculata in group 3 descendants (mother and father were subjected to fumigation) (table 3, fig. 3) is a manifestation of compensatory and adaptive reactions in response to chronic tobacco intoxication of parents.

In the zona fasciculata of group 6, there are no signs of hyperplasia, which is confirmed by an equal number of cells with the control group and the reference values. The width of the reticular zone grew in groups 2 by 29% ( $P^{**}<0.01$ ) and in group 3 by 16% ( $P^{**}<0.01$ ), while in groups 5 and 6 this index did not have a statistically significant difference compared to the control and reference values.

The medullary substance area in the descendant of the groups, where the male and female [3, 6] were subjected to fumigation, grew up ( $P^{**}<0.01$ ,  $P^{*}<0.01$ ), which is pathognomonic of the adaptive reaction development. It should be noted that in group 6 the medullary substance area grows by 2 times compared to the reference values as well as in group 4. However, in group 5, the reduction of the medullary substance area by 24% ( $P^{**}<0.01$ ), compared to group 4 and the reference values ( $P^{*}<0.01$ ), indicates the depletion of these glands function (table 2). The obtained morphohistological changes in the adrenal glands of the infant rats in experimental groups are consistent with the data of other authors and are consequences of compensatory and adaptive reactions in the descendant under the effect of hypoxia, which occurs when parents are smoking tobacco [16].

Summarizing the above, it can be stated that more pronounced changes in the organs of the immune endocrine system (thymus and adrenal glands), are observed in the mechanically wounded descendant, obtained from rat parents who were subject to passive smoking (groups 3, 6). In this descendant, the relative weight of the thymus increases on the background of an increase in the adrenal glands relative weight. The increase in the adrenal glands relative weight, as well as the detected changes in the morphofunctional status of these glands, indicate that this wounded descendant was more sensitive to parental

**Table 3** – Number of spongiocytes ( $S = 928 \mu m^2$ ) and their kariometric indices ( $\mu m^2$ ) of the adrenal glands zona fasciculata in the descendant whose parents were subjected to fumigation with "Priluki" light cigarettes

| Indices                       | Reference values | 1 (n 5)    | 2 (n 5)                                     | 3 (n 7)                                     | 4 (n 5)    | 5 (n 6)                                     | 6 (n 10)   |
|-------------------------------|------------------|------------|---------------------------------------------|---------------------------------------------|------------|---------------------------------------------|------------|
| Number of spongiocytes, units | 19.18±0.89       | 19.22±0.86 | 13.89±0.77<br>$P^{*}<0.01$<br>$P^{**}<0.01$ | 22.56±1.26<br>$P^{*}<0.01$<br>$P^{**}<0.01$ | 18.56±0.73 | 14.3±0.52<br>$P^{*}<0.01$<br>$P^{**}<0.01$  | 19.1±0.71  |
| Nuclei area, $\mu m^2$        | 16.87±0.54       | 17.04±0.74 | 20.56±0.63<br>$P^{*}<0.01$<br>$P^{**}<0.01$ | 17.58±0.50                                  | 17.39±0.59 | 19.98±0.76<br>$P^{*}<0.01$<br>$P^{**}<0.01$ | 16.78±0.62 |

**Note:**  $P^{*}<0.01$  – compared to the reference values;  $P^{**}<0.01$  – compared to the control groups.

smoking. However, the involutonal processes in the thymus were not detected, which was confirmed by the relative weight increase of the organ. The increase in the experimental animals' thymus weight in animals subjected to stress is also evidenced by the studies of Gorodetsky, Korenevskaya [8]. However, according to Zeyrek, Ozturk, Ozturk, and Carmak studies, maternal smoking substantially affects the reduction of thymus weight in the descendants [18].

Thus, changes in the relative weight of the adrenal glands, thymus and changes in the morphofunctional status of these glands in the infant rats can indirectly characterize the overall adaptive reaction of the organism depending on the fumigation of the only parent, or the both father and mother, as well as on the period of the skin cut performed. An increase in the thymus relative weight and an increase in the epitheliocytes nuclei area in groups 3 and 6 causes specific manifestations of the stress response to wound healing in the descendant whose parents were subjected to chronic fumigation.

Reducing of the spongiocytes total number in the descendant of groups 2 and 5 is a sign of decompensation, primarily in the adrenal cortex zona fasciculata. Significant increase in the width of the adrenal glands zona fasciculata in the descendants of groups 3, 6 with multiplied hypoxic action, which develops under the influence of tobacco smoke, indicates the involvement of this zone's hormones (primarily glucocorticoids) into

the general adaptive syndrome implementation. The increase in the medulla substance area, where the adrenalin is secreted, in the infant rats of groups 3, 6 testifies to the stress exposure of the experimental groups animals, and its reduction in group 5 proves the exhaustion of the medulla substance's function.

### Conclusions

1. Experimental models of passive smoking and mechanical wounding were used to detect changes in the morphohistological parameters of the thymus and adrenal glands in experimental animals, depending on fumigation of the a father only, or both parents, and also on the period of the skin cut performed.
2. The most significant changes in the morphohistological structure of the thymus (an increase in the organ's absolute and relative weight, an increase in the epithelial cells nuclei area) occurred in the descendants, where both parents were subjected to passive smoking (groups 3, 6).
3. The study showed that passive smoking of parents causes characteristic adaptive changes of the adrenal glands in their infant rats: hyperplasia of the cortex zona fasciculata (groups 3, 6), reduction of spongiocytes proliferation, which led to their increased functional activity as a compensatory reaction (groups 2, 5).

**Prospects for further research.** In the future, a deeper study of the long-term effects of parental smoking on the reactivity and residency of their descendants is planned.

### References

1. Belyayev SG, Gorbach TV. Modifitsirovannyi sposob opredeleniya tiotsianidnykh ionov v slyune i moche. *Problemy suchasnoyi medychnoyi nauky ta osvity*. 2009; 1: 88-90. [Russian]
2. Benowitz NL, Hukkanen J, Jacob P3rd. Nicotine chemistry, metabolism, kinetics and biomarkers. *Handb Exp Pharmacol*. 2009. 192, P. 29–60. doi: 10.1007/978-3-540-69248-5\_2
3. Dolhosh MYu. Vyyavlennya faktoriv ryzyku sertsevo-sudynnykh zakhvoryuvan' u pratsivnykiv zaliznychnoho transportu. *Naukovyy visnyk Uzhhorods'koho universytetu. Seriya «Medytsyna»*. 2011; 40: 32-6. [Ukrainian]
4. Eriksson M, Kaerlev L, Johansen P, Afonso N, Ahrens W, Costa-Pereira A, et al. Cancer Epidemiol. Tobacco smoking and alcohol consumption as risk factors for thymoma - A European case-control study. *Cancer Epidemiol*. 2019 Aug; 61: 133-8. PMID: 31254794. DOI: 10.1016/j.canep.2019.06.008
5. Evropeys'ka konventsia pro zakhyst khrebetnykh tvaryn, shcho vykorystovuyut'sya dlya doslidnykh ta inshykh naukovykh tsiley. Strasburh, 18 bereznya 1986 roku: ofitsiynny pereklad [digital resource]. Verkhovna Rada Ukrayiny. Mizhnarodnyy dokument Rady Yevropy. [Ukrainian] Available from: <https://zakon.rada.gov.ua/laws?lang=en>
6. Goniewicz ML, Eisner MD, Lazcano-Ponce E, Zielinska-Danch W, Koszowski B, Sobczak A, et al. Comparison of urine cotinine and the tobacco-specific nitrosamine metabolite 4-(methylnitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanol (NNAL) and their ratio to discriminate active from passive smoking. *Nicotine Tob Res*. 2011; 13(3): 202–8. PMID: 21330276. PMCID: PMC3045466. DOI: 10.1093/ntr/ntq237
7. Gubina-Vakulik GÍ, Yunusov VYu., Luk'yanova YeM. Osobennosti razvitiya aorty i sosudov mikrotsirkulyatornogo rusla u novorozhdennykh potomkov roditeley-kuril'shchikov. *Eksperymental'na i klinichna medytsyna*. 2014; 3: 56-60. [Russian]
8. Horodetskaya YV, Korenevskaya NA. Vlyyanye tyreoydnogo statusa na yntensyvnost' stress-reaktsyy pry khronycheskom stressovom vozdeystvyy. *Vestnyk Vitebskoho derzhavnoho medychnoho universytetu*. 2010; 9(4): 24-33. [Russian]
9. Labunets' IF, Mahdych LV. Vikovi osoblyvosti imunoendokrynnoyi vzayemodiyi pry vplyvakh stresovykh chynnykiv. *Problemy starinnya i dovolittya*. 2012; 21(4): 444-55. [Ukrainian]
10. Lakin GF. *Biometriya*. M: Vysshaya shkola; 1990. 348 p. [Russian]



11. Skurchak TN, Litvinenko MV, Sherstyuk SA, Buryachkovs'kiy YeS. Patomorfologiya pecheni mertvorozhdennykh ot VICH-infitsirovannykh materey s sindromom zavisimosti ot alkogolya i narkoticheskikh veshchestv. *Ekspymental'na i klinichna medytyna*. 2015; 4: 32-5. [Russian]
12. Slepchenko NC. Palinnya ta kardiopul'monal'na patolohiya: vplyv na vynyknennya, perebih ta prohnos. *Visnyk Vinnyts'koho natsional'noho medychnoho universytetu*. 2013; 1(17): 29-32. [Ukrainian]
13. Tkachenko VM, Komisova TYe. Stan mekhanichnoyi rany nashchadkiv, bat'ky yakykh pidlyahaly khronichniy tyutyunoviy intoksykatsiyi. Biolohiya ta valeolohiya. *Zbirnyk naukovykh prats' Kharkivs'koho natsional'noho pedahohichnoho universytetu imeni HS Skovorody*. 2015; 17: 90-4. [Ukrainian]
14. Tkachenko VM, Komisova TYe. Morfofunktsional'nyy stan nadnyrkovykh zaloz nashchadkiv-shchuriv, vynoshennykh v umovakh bat'kivs'koho palinnya, yakym bula nanesena mekhanichna rana. *Biolohiya ta valeolohiya. Zbirnyk naukovykh prats' Kharkivs'koho natsional'noho pedahohichnoho universytetu imeni HS Skovorody*. 2016; 18: 82-91. [Ukrainian]
15. Tsuji H, Fujimoto H, Lee KM, Renne R, Iwanaga A, Okubo C, et al. Characterization of biochemical, functional and structural changes in mice respiratory organs chronically exposed to cigarette smoke. *Inhal Toxicol*. 2015; 27(7): 342-53. doi: 10.3109/08958378.2015.1051248
16. Tovazhnyanskaya VD, Sorokina IV, Yakovtsova II. Morfo-funktsional'nyye osobennosti kory nadpochechnikov plodov krysy pri vozdeystvii khronicheskoy vnutriutrobnoy gipoksii. *Aktual'ni problemy suchasnoyi medytyny: Visnyk ukrayin's'koyi medychnoyi stomatolohichnoyi akademiyi*. 2015; 15(3/51): 259-63. [Russian]
17. Qu W, Zhao WH, Wen X, Yan HY, Liu HX, Hou LF, et al. Prenatal nicotine exposure induces thymic hypoplasia in mice offspring from neonatal to adulthood. *Toxicol Lett*. 2019 Apr; 304: 30-8. PMID: 30605750. DOI: 10.1016/j.toxlet.2018.12.015
18. Zeyrek D, Ozturk E, Ozturk A, Carmak A. Pescaped thymus size in full-term newborn infants of smoking mothers. *Med Sci Monit*. 2008. Aug; 14/8.

УДК 616–001.3–092.9–02:613.84

# **ВІДДАЛЕНІ НАСЛІДКИ ПАСИВНОГО КУРІННЯ БАТЬКІВ НА МОРФОФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН НАДНИРНИКІВ І ТИМУСА У ЇХНІХ НАЩАДКІВ**

**Ткаченко В. М., Комісова Т. Є.**

**Резюме.** В експерименті показано, що зміни в морфофункціональному стані наднирників і тимуса у нащадків-щурів, виношених в умовах батьківського куріння, проявляються в залежності від обкурювання лише батька, або батька і матері, а також від термінів зробленого надрізу шкіри. Виявлено зменшення загальної кількості спонгіоцитів у нащадків виведених з експерименту на 24 год і 48 год після нанесення механічної рани, батька яких було піддано пасивному палінню сигаретами «Прилуки» легкі (групи 2, 5), відповідно на 27% і на 25%. Збільшення ширини пучкової зони наднирників відзначали у нащадків групи 3 (батько-самець і мати-самка піддавалися нікотиновій інтоксикації сигаретами «Прилуки» легкі), на 15% і групи 6 – на 13%. Також у щуренят групи 6 реєстрували збільшення площі мозкової речовини в два рази. Отримані дані свідчать про активізацію секреції гормонів відповідних зон наднирників, що є ознакою спресованості нащадків даних експериментальних груп. У групі 5 відзначається зменшення площі мозкової речовини на 24%, що можливо пов'язано з виснаженням її функції. Гістологічними дослідженнями наднирників у нащадків групи 2 встановлено збільшення ядер спонгіоцитів, поява ділянок цитолізу, а у тварин групи 3 – гіперплазію спонгіоцитів. У групі 3 абсолютна маса тимуса збільшується на 81%, в групі 6 - на 55%. У цих групах збільшується на 50% і відносна маса тимуса в порівнянні з групами 1, 4. У групах 3, 5, 6 збільшується площа ядер епітеліоцитів (на 17%, 21%, 34%). Виявлені зміни є специфічними проявами компенсаторної відповіді на загоєння ран у нащадків, батьки яких зазнавали хронічного обкурювання.

**Ключові слова:** місцевий імунітет, механічна рана, пасивне куріння, наднирники, спонгіоцити, тимус, епітеліоцити.

УДК 616–001.3–092.9–02:613.84

# **ОТДАЛЕННЫЕ ПОСЛЕДСТВИЯ ПАССИВНОГО КУРЕНИЯ РОДИТЕЛЕЙ НА МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ НАДПОЧЕЧНИКОВ И ТИМУСА В ИХ ПОТОМКОВ**

**Ткаченко В. Н., Комисова Т. Е.**

**Резюме.** В эксперименте показано, что изменения в морфофункциональном состоянии надпочечников и тимуса у потомков-крыс, выношенных в условиях родительского курения, проявляются в зависимости от обкуривания только отца, или отца и матери, а также от сроков сделанного надреза кожи. Выведено уменьшение общего количества спонгиоцитов у потомков выведенных из эксперимента на 24 ч и 48 ч

после нанесения механической раны, отцы которых подвергались пассивному курению сигаретами «Прилуки» легкие (группы 2, 5), соответственно на 27% и на 25%. Увеличение ширины пучковой зоны надпочечников отмечали у потомков группы 3 (отец-самец и мать-самка подвергались никотиновой интоксикации сигаретами «Прилуки» легкие), на 15% и группы 6 – на 13%. Также у крысят группы 6 регистрировали увеличение площади мозгового вещества в два раза. Полученные данные свидетельствуют об активизации секреции гормонов соответствующих зон надпочечников, что является признаком стрессированности потомков данных экспериментальных групп. В группе 5 отмечается уменьшение площади мозгового вещества на 24%, которое возможно связано с истощением ее функции. Гистологическими исследованиями надпочечников потомков группы 2 установлено увеличение ядер спонгиозитов, появление участков цитолиза, а у животных группы 3 – гиперплазию спонгиозитов. В группе 3 абсолютная масса тимуса увеличивается на 81%, в группе 6 – на 55%. В этих группах увеличивается на 50% и относительная масса тимуса в сравнении с группами 1, 4. В группах 3, 5, 6 увеличивается площадь ядер эпителиоцитов (соответственно на 17%, 21%, 34%). Выявленные изменения являются специфическими проявлениями компенсаторного ответа на заживление ран у потомков, родители которых подвергались хроническому обкуриванию.

**Ключевые слова:** местный иммунитет, механическая рана, пассивное курение, надпочечники, спонгиозиты, тимус, эпителиоциты.

*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 07.06.2019 р.  
Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

## МЕДИКО-БІОЛОГІЧНІ АСПЕКТИ ПІДГОТОВКИ СПОРТСМЕНІВ

DOI: 10.26693/jmbs04.05.353

UDC 611.9-057.874:572.087](651-15)

*Beghalia Mohamed<sup>1</sup>, Nacer Abdelkader<sup>2</sup>,  
Boufaden Othmane<sup>2</sup>, Belghrissi Abdelhamid<sup>2</sup>*

### SOMATOTYPE IN 6–12-YEAR-OLD WEST OF ALGERIA PRIMARY SCHOOLCHILDREN

<sup>1</sup>University Centre of Tissemsilet, Algeria

<sup>2</sup>University Abd Hamid Ibn Badis, (STAPS) Mostaganem, Algeria

beghaliamohamed@ymail.com

*The purpose of this study was to analyze the evolution of somatotype during growth.*

*Material and methods.* We examined 105 participants of the study: 42 boys and 63 girls aged from 6 to 12 years old, located in primary school (urban group) Tahar Jelloul city housing 348 Mostaganem to the west of Algeria. To fulfill the goal to find special sex difference in this relationship, males and females were studied separately. Having analyzed the results we found that the dominant model for both females and males of all ages was thin muscular which evidenced for the control of muscle mass at this age. We noted that the fine component confined between 02 and 04 between sexes, indicating that there was no difference in this component, where the differences sex did not affect until the age of 13.

*Results and discussion.* The theoretical and practical study showed that there was no difference between male and female in all morphology characteristics, such as thin muscular style which was dominant in this study. The movements of boys are characterized as arduous and violent, such as climbing and running. Girls' movements are less violent than boys' movements. It can explain the slight difference in the proportion of lipid mass and control of muscle mass and bone in both sexes. There was no difference between males and females in the proportion of fat or lipid mass and this was due to the lack of sexual differences between them. An important characteristic of this stage is the child's ability to endure weakness and feel tired for less effort, especially physical fatigue due

to the lack of growth of the heart and lungs in relation to the growth of body size. At this stage muscular compatibility begins to improve. There is nothing to prevent the child from giving some difficult movements, which require compatibility between muscles and nerves, and this helps us to improve the muscular compatibility. The child's physical growth remains relatively slow. Overexertion affects the growth processes in this age and usually growth at this stage is characterized as a slow process. Children at this stage like sport exercises practiced by adults very much. It is acceptable to take a father or a mother with them for some activities but with the condition that they match their level of maturity with no over-performance.

*Conclusions.* The tendency of the child at this stage to compete exercises together with adults should be used. That is why we recommend our children to practice sports activities in the form of competitions or games, chasing or wrestling.

**Keywords:** somatotype, schoolchildren, measurements, growth, anthropometry.

**Introduction.** The study of human body shape has always provoked much interest for a clinical purpose or aesthetic for its variations related to growth, gender and aging. Scientists who wish to quantify and compare the infinite variations of morphology, have developed many systems for classifying the physical variation [1]. Somatotype calculation represents one of the most useful methods for quantification of body

shape. The use of appropriate anthropometric measurements allowed the creation of a method to provide a comprehensive image of human body [2]. Many somatotype studies were carried out to investigate the relationships between physique and motor performance [3].

The somatotype has often been used to study morphometric variations in children [4]. The relationships between somatotype and age at menarche are significant. In general, endomorphy and mesomorphy exhibit a small negative association with age at menarche, whereas ectomorphy has a small positive association. Significant differences in somatotype were evident for only endomorphy, which exhibited a higher prevalence among urban girls relative to rural girls. Urban girls were heavier and more endomorphic than rural girls [5]. In particular, it would seem that those who have high mesomorphy values are predisposed to better strength performance. In the lower body, this may also be combined with a higher ectomorphy value. Overall, these findings may have important implications for both the identification of those predisposed to perform well in sports containing strength-based movements and prescription of training programmes in physically active males. [6]. Especially when landing after dismount from an apparatus in the final phase of routines. Furthermore, substantial power of the lower limbs represents a precondition for fast. Movement and take-off from the ground, especially during an approach sprint on a runway before a vault or during floor exercises. Optimal anthropometric measurements can ensure higher power for gymnasts. Nevertheless, few studies have analyzed these issues [7].

**The purpose of the study.** In this study we conducted various anthropometric measurements on the sample. We addressed to the sensitivity of this phase of any pattern to the dominant age group (06–12 years) and the difference between males and females in the components of the pattern which they have. We also defined the relationship between each of the blocks of muscle mass bone and fat.

#### Material and methods.

**Anthropometric measurements.** Heath and Carter anthropometric somatotype come to this method using measurements anthropometry and is a method commonly used for accuracy and objectivity. Furthermore it does not use photography, which can be expensive for some people [2]

We used Heath Carter to reach the following equations and to calculate the three components of the pattern of the body (fat, muscle, thin) using metric units. We accounted astvia using the following corrections:

1. Measure the height (cm).
2. Measurement of weight (kg).

3. Extract the average height weight (HWR) of the following equation:  $H.W.R = \text{Height} / \text{Weight}$  using the geometric shape of average height and weight "measurement systems".

4. Measurements of the thickness of skin folds of the following thickness of the skin fold behind the upper arm (mm) [8].

We divided the body into five regions:

1. The first area: the head and neck.
2. Region II: the chest or trunk above the diaphragm.
3. Region III: arms and hands arms and hands.
4. Region IV: abdominal or trunk below the diaphragm.
5. Fifth District: legs and feet.

Then the evolution of the order and using a new method called the method of measurement metric imaging Photogrammetric Technique.

1. Photography of the body from the front and side and rear in a manner known as Sheldon.

1. Use the form to the discretion of each sector in the light.

Regions and categories of card style body: Card style body diagram represents the five identifying places where the objects and patterns of spread of the sample under measurement, and is divided into thirteen segments of a watershed.

A card-style has three axes, each representing one of the three components of the body muscle and obesity (**Figure 1**) [9].

**Results and Discussion.** The study of each of the measured length and weight of the sample in this research is one of the key indicators of the growth process presented in **Table 1** and **2**. The process of increasing the length measurement was consistent and age where increasing length measurement gradually with age.

Both the height and weight continues to increase in phase difference between (1.33–1.67 cm) for height (1.22–3 kg) for weight. This is agreed with other study where at the end to find that there is equal growth through the ages from 08 to 12 years, but to varying degrees. **Table 1** shows that the length and weight of males more than females only in the category of 07 years it is observed contrary to the measured seen together as the length of the larger females than in males in the category of 09 years. Both height and weight are proportionate directly proportional to the age. As in previous studies, it was found that the most important correlates of the amount of error were the actual measurements of height and weight. An interesting finding was that misreporting of both height and weight in men was correlated with both aspects of body size, whereas for women, it was related mainly to the characteristic in question [10].





Figure 1. Card-style measurements

Table 2 – The results of the boys–girls comparison in each age group (10-12 years)

|       |        | 10 Years |        |       | 11 Years |        |      | 12 Years |        |      | Unit |
|-------|--------|----------|--------|-------|----------|--------|------|----------|--------|------|------|
|       |        | N        | X      | S     | N        | X      | S    | N        | X      | S    |      |
| Boys  | Length | 09       | 143.11 | 5.134 | 09       | 144.44 | 8.07 | 09       | 146.11 | 6.37 | C m  |
|       | Weight | 09       | 35     | 5.19  | 09       | 36.22  | 3.96 | 09       | 39.22  | 7.57 | kg   |
| Girls | Length | 06       | 135.3  | 5.92  | 06       | 137.5  | 4.92 | 06       | 144.66 | 2.50 | C m  |
|       | Weight | 06       | 29     | 4.85  | 06       | 34.5   | 3.61 | 06       | 38.5   | 5.50 | kg   |

Table 1 – The results of the boys–girls comparison in each age group (6–9 years)

|       |        | 06 Years |        |      | 07 Years |        |      | 08 Years |       |      | 09 Years |       |      | Unit |
|-------|--------|----------|--------|------|----------|--------|------|----------|-------|------|----------|-------|------|------|
|       |        | N        | X      | S    | N        | X      | S    | N        | X     | S    | N        | X     | S    |      |
| Boys  | Length | 09       | 119.22 | 3.57 | 09       | 121.11 | 4.07 | 09       | 126.7 | 4.23 | 09       | 134.6 | 3.74 | C m  |
|       | Weight | 09       | 23.22  | 4.32 | 09       | 23.33  | 2.87 | 09       | 26.33 | 1.93 | 09       | 31.11 | 2.52 | kg   |
| Girls | Length | 06       | 117.33 | 4.17 | 06       | 122.5  | 4.96 | 06       | 125   | 5.29 | 06       | 135.1 | 6.46 | C m  |
|       | Weight | 06       | 20.66  | 1.36 | 06       | 23.83  | 5.91 | 06       | 22.66 | 3.44 | 06       | 29.33 | 3.88 | kg   |

**Table 2** represents the components (blocks) of the body and measuring blocks physical sample to examine the muscle mass that represents the bulk of the total weight of the body, reaching 9.08 kg in the category of 06 years males to ascend by 9.99 kg when class is 07 years down to 9.73 kg in class of 08 years, increases bone mass at the expense of muscle mass where there is a significant growth in total bone begins to escalate to up to 14.35.

In the category of 11–12 years it reached 06.44 kg – 06.78 kg, respectively, and this confirms the rapid growth of the mass bone of the child at this stage which falls within the changes that occur where the body is in the process are the bones after they soft becomes solid and strong. This explains the increase in bone mass and at this stage we see that the physical proportions moderate and become close similarities at the stage where related parties and increasing muscle growth and bone formation are stronger than ever before. Studies were continued until the end of puberty in the examined children because the period of puberty is the time of accelerated growth of skeletal muscles and final establishment of the somatotype [11].

The study provides the first descriptive account to the somatotype component in children between 6 and 10 years of age from urban and non-urban areas of L'Aquila and its province (Central Italy). Beside the analysis of the difference between these sub-groups our aim was to study the variations of somatotype components during growth, differences in somatotype between children from urban and non-urban environments, valued by t-test were not particularly appreciable [12].

Girls and boys from Sonora and Veracruz did not differ in height, weight and the BMI. Mean heights are at (girls) or below (boys) the medians of the USA growth charts, while mean weights are at (boys) or just below (girls) the 75th percentiles at most ages [13].

Our approach involves the use of an instrument for measuring body proportionality for the purpose of comparing growth of segments to body dimensions. The objective of this descriptive transversal study is to assess physical growth through body proportionality of school children, aged 6 to 12 years, living at the same place.

**Table 3** represents the components of the physical patterns of sample, the Rate of obesity in males is estimated at 0.5 at the age of 06 years, to climb and settle at the value of 01 and then nailed to board squads 0.5 to 1.5 at the age of 11 and 12 years old. In females, obesity rate have 0.5 at the age of 06 years to ascend to the value of 01 at the age of 07 years and then fall at the age of 08 years to continue to climb after that at the age of 09 years. The value of obesity at the age of 01, 10 and 11 years, then rose to 1.5 at the age of 12 years. We should note that the value of the table obesity sandwiched between [0.5 – 1.5] in males and females, indicating boiling lack of differences between them in fat or fat mass and this is due to the non-appearance of the sexual differences between them.

Published data regarding prevalence of overweight and obesity among children aged 6–12 years in Tanzania is scarce. This study was therefore conducted to determine the prevalence of overweight and obesity among children aged 6–12 years in Dodoma and Kinondoni Municipalities in Tanzania [14]. both boys and girls aged 10–12 years had significantly higher average body fat mass than their younger counterparts aged 6–9 years.

This could be due to the facts that, majority of children aged 10–12 years were at pre-adolescent/ adolescent stage. This is the stage when children attain a rapid growth spurt, characterized by rapid linear growth and deposition of fat mass. Boys tend to deposit more fat free mass than fat mass while girls tend to deposit more fat mass than fat free mass. In this stage also, many children start getting concerned about their own body images/shapes and often adopt unhealthy food choices and meal practices. Children in this age group, especially girls, tend to skip meals,

**Table 3** – The components (blocks) the body of the research sample

|       | Age      | Weight Kg | Bone Mass | %     | Fat Mass | %     | Muscle Mass | %     |
|-------|----------|-----------|-----------|-------|----------|-------|-------------|-------|
| Boys  | 06 Years | 23.22     | 3.78      | 16.28 | 01.72    | 07.44 | 9.08        | 39.12 |
|       | 07 Years | 23.33     | 3.84      | 16.48 | 01.77    | 07.62 | 9.99        | 42.83 |
|       | 08 Years | 26.33     | 4.32      | 16.43 | 01.98    | 07.51 | 9.73        | 36.97 |
|       | 09 Years | 31.11     | 5.42      | 17.42 | 02.60    | 08.35 | 11.92       | 38.32 |
|       | 10 Years | 35.00     | 5.97      | 17.08 | 03.04    | 08.70 | 12.70       | 36.30 |
|       | 11 Years | 36.22     | 6.44      | 17.78 | 03.07    | 08.48 | 14.54       | 40.15 |
|       | 12 Years | 39.22     | 6.78      | 17.30 | 04.13    | 10.53 | 14.35       | 36.59 |
| Girls | 06 Years | 20.66     | 3.58      | 17.34 | 01.72    | 08.70 | 09.68       | 46.84 |
|       | 07 Years | 23.83     | 3.62      | 15.21 | 01.81    | 08.48 | 0895        | 37.56 |
|       | 08 Years | 22.66     | 3.95      | 17.46 | 01.72    | 10.53 | 09.74       | 43.00 |
|       | 09 Years | 29.33     | 4.38      | 14.95 | 03.23    | 08.37 | 12.00       | 40.93 |
|       | 10 Years | 29.00     | 4.99      | 17.22 | 02.73    | 07.60 | 12.85       | 44.34 |
|       | 11 Years | 34.50     | 5.29      | 15.35 | 02.73    | 07.62 | 13.13       | 38.07 |
|       | 12 Years | 38.50     | 5.07      | 13.18 | 03.80    | 11.03 | 14.19       | 36.85 |

eat very little food and snack on high fat, high sugar foods/drinks [15].

**Table 4** shows that muscle in males rate estimated 04 at the age of 06 years and 07 years while in class 08 years reached 4.15 to settle between [4.85 - 4.65] until the age of 12 years.

**Table 4** – Identify the types of objects to sample

|       | Age      | Component of Thinness | Component of Muscle | Component of obesity | style         |
|-------|----------|-----------------------|---------------------|----------------------|---------------|
| Boys  | 06 Years | 2.00                  | 4.00                | 0.50                 | Muscular slim |
|       | 07 Years | 2.50                  | 4.00                | 1.00                 | Muscular slim |
|       | 08 Years | 3.00                  | 4.15                | 1.00                 | Muscular slim |
|       | 09 Years | 2.50                  | 4.65                | 1.00                 | Muscular slim |
|       | 10 Years | 3.50                  | 4.65                | 1.00                 | Muscular slim |
|       | 11 Years | 3.50                  | 4.85                | 1.50                 | Muscular slim |
| Girls | 06 Years | 2.50                  | 4.00                | 0.50                 | Muscular slim |
|       | 07 Years | 2.50                  | 4.00                | 1.00                 | Muscular slim |
|       | 08 Years | 3.00                  | 4.00                | 0.50                 | Muscular slim |
|       | 09 Years | 3.50                  | 4.37                | 1.50                 | Muscular slim |
|       | 10 Years | 3.50                  | 5.00                | 1.00                 | Muscular slim |
|       | 11 Years | 2.50                  | 5.37                | 1.00                 | Muscular slim |
|       | 12 Years | 3.00                  | 4.25                | 1.50                 | Muscular slim |

Rate thinness in males 02 at the age of 06 years to climb down to 03 at the age of 08 years and then come down to 2.5 at the age of 09 years to settle at 3.5 at the age of 10 and 11 years and then fall at 03 at the age of 12 years.

The females rate was slim 2.5 at the age of 06 years to climb down to 3.5 at the age of 09 and 10 years to fall when the value of 2.5 at the age of 11 years, then climb again to 03 at the age of 12 years.

Here we see that thinness limited component between 02 and 04 when the sexes. Having analyzed the results recorded in **Table 3** we concluded that the dominant pattern at both boys and girls for all ages is muscular slim and is evidence of the control of muscle mass at this age.

**Figures 1, 2, 3** represent summary of the study to determine the sample patterns and distribution patterns of objects on the card style.

Thinness is one of the biggest problems of children in our sample. Children in growing age need more varied nutrient to reach their full growth potential. Any obstruction during this stage leads to impaired physical and mental growth children of age range from 6–12. The recent study stated that under nutrition was better assessed as thinness (low body mass index for age) than as wasting (low weight for height) [16].

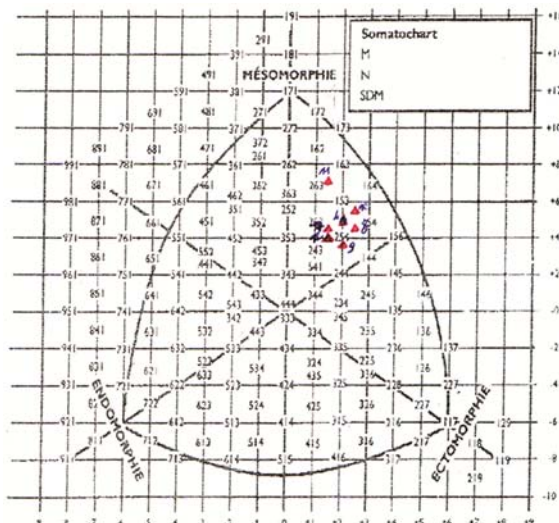


**Figure 1.** Distribution of body on the card style

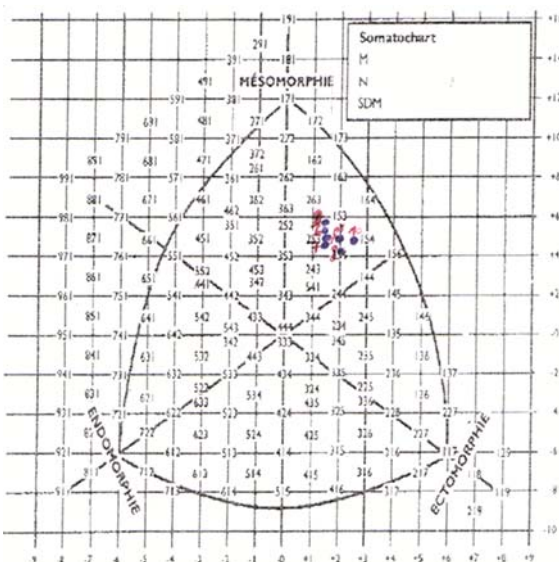


**Figure 2.** Distribution of gird on the card style

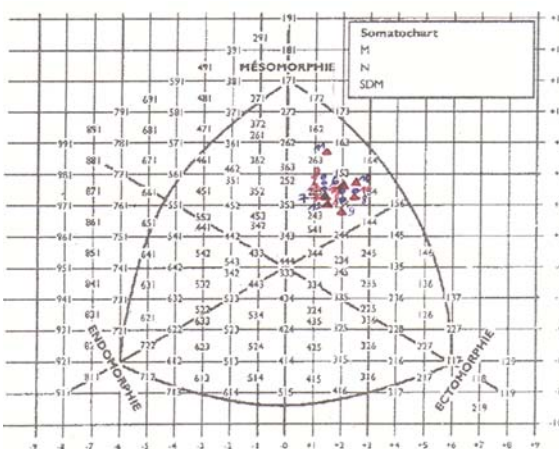


**Figure 3.** Distribution patterns (body and gird) on the style card



**Conclusions.** The results obtained in different measurements of conducted anthropometry research sample included 105 people of the age group (06–12 years old). After the study, researchers found the following conclusions:

1. The dominant pattern in the age group (06–12 years old) is a muscular slim.
2. There is no difference between males and females in the components of their style.
3. The stand on the reality of physical construction anthropometry in children is the main face of the

pedagogical educational efforts on the elementary school level where they are through the diagnosis and evaluation of the child's condition.

**Prospects for further research.** The results obtained are considered partial to a simple but encouraging sample to further expand the sample to other communities, from different geographical areas and under the influence of different feeding environments to obtain wider results and other factors that affect the results.

## References

1. Rebato E, Salces I, Rosique J, Susanne C. La ressemblance familiale du somatotype pendant la croissance. *Antropo*. 2002; 2: 17–24.
2. Carter JEL, Heath BH. *Somatotyping. Development and Applications*. Cambridge: Cambridge University Press; 1990. 503 p.
3. Bale P, Colley E, Mayhew JL, Piper FC, Ware JS. Anthropometric and somatotype variables related to strength in American football players. *J Sports Med Phys Fitness*. 1994; 34(4): 383–9. PMID: 7643584
4. Rebato E, Rosique J, Gonzalez Apraiz A. Somatotypes of 14–19 years old urban boys and girls from Bilbao (Basque Country). *Anthropol Anz*. 1996; 54: 135–47. PMID: 8767725
5. Relationship Between Somatotype and Age at Menarche Among Adolescent Girls in Yogyakarta Province, Indonesia. *Pakistan Journal of Nutrition*. 2017; 16(5): 351–8. DOI: 10.3923/pjn.2017.351.358
6. Ryan-Stewart H, Faulkner J, Jobson S. The influence of somatotype on anaerobic performance. *PLoS One*. 2018; 13(5): e 0197761. PMID: 29787610. PMCID: PMC5963773. doi: 10.1371/journal.pone.0197761
7. Suchomel JT, Sands AW, McNeal JR. Comparison of Static, Counter movement, and Drop Jumps of the Upper and Lower Extremities in U.S. Junior National Team Male Gymnasts. *Science of Gymnastics Journal*. 2016; 8(1): 15–30.
8. Hassanein MS. *Atlas classification and characterization of patterns of objects first edition*. Cairo; 1998. P. 210, 219, 220, 223.
9. Hassanein MS. Patterns of objects athletes of both sexes. *House edition of the Arab Thought*. 1995; 11: 113.
10. Palta M, Prineas RJ, Berman R, Hannan P. Comparison of self-reported and measured height and weight. *Am J Epidemiol*. 1982; 115(2): 223–30. PMID: 7058781. DOI: 10.1093/oxfordjournals.aje.a113294
11. Kornienko IA, Son'kin VD, Tambovtseva RV, Panasyuk TV. Development of the Energetics of Muscular Exercise with Age: Summary of a 30-Year Study: IV. The Development of the Energetics of Skeletal Muscles Depending on the Somatotype. *Human Physiology*, 2007; 33(6): 742–6. DOI: 10.1134/S0362119707060126
12. Tosselli S, Gruppioni G. Study of somatotype in Italian children aged 6 to 10 years. *International Journal of Anthropology*. 1999; 14(2.3): 135–46. doi: 10.1007/BF02443893
13. Peña Reyes ME, Cárdenas Barahona EE, Cahuich MB, Barragán A, Malina RM. Growth status of children 6–12 years from two different geographic regions of Mexico. *Ann Hum Biol*. 2009 Nov-Dec; 36(6): 756–69. PMID: 19852675. DOI: 10.3109/03014460903154064
14. Mosha TCE, Fungo S. Prevalence of overweight and obesity among children aged 6–12 years in Dodoma and Kinondoni Municipalities, Tanzania. *Tanzania Journal of Health Research*. 2010; 12(1): 6–16. PMID: 20737824. doi: 10.4314/thrb.v12i1.56202
15. Cresswell J. *Research Design. Qualitative and Quantitative Approaches*. New Delhi: SAGE Publication, Thousands Oaks; 1994. 228 p.
16. Cole TJ, Flegal KM, Nicholls D, Jackson AA. Body mass index cut offs to define thinness in children and adolescents: international survey. *BMJ*. 2007; 335: 194–8. doi: 10.1136/bmj.39238.399444.55

УДК 611.9-057.874:572.087](651-15)

## СОМАТОТИП 6–12-РІЧНИХ ДІТЕЙ, КОТРІ НАВЧАЮТЬСЯ У ПОЧАТКОВИХ ШКОЛАХ ЗАХІДНОГО РЕГІОНУ АЛЖИРУ

**Бегалія Мохамед, Насер Абделькадер, Буфаден Отмане, Белгіріссі Абдельхамід**

**Резюме.** В сучасній теорії і практиці фізичного виховання одним із важливих методів аналізу рівня дитячого розвитку є визначення соматотипу. Цей метод дозволяє достатньо якісно визначати важливі морфологічні характеристики і відповідно дає інформацію щодо моторних можливостей досліджуваних. Важливим з точки зору розвитку організму може бути встановлення змін, які відбуваються в процесі бурхливого зростання дитячого організму, зокрема в період з 6 до 12 років.



**Мета дослідження:** проаналізувати еволюцію соматотипу протягом зростання дітей від 6 до 12 років.

**Методи та методологія.** В основі методів дослідження було антропометричне вимірювання. У дослідженні прийняли участь 105 дітей: 42 хлопця і 63 дівчини віком 6–12 років, які навчаються в початковій школі міста Тахар Джеллул (західний регіон Алжиру). Для обох статевих груп навчання здійснювалося окремо.

**Результати.** Було виявлено, що характерними особливостями соматотипу для обох досліджуваних груп різного віку були невисока вага, відповідно низький вміст жирового та м'язового компоненту. В дослідженні не виявлено суттєвих відмінностей між групами дівчат та хлопців за вказаними показниками. Рухи хлопчиків, що навчаються у початкових школах Алжиру при виконанні нескладних фізичних вправ характеризувалися здебільшого важкістю і недостатньою координованістю, що є наслідком швидкого росту кісток і недостатнім розвитком м'язової маси у віці учасників дослідження. Для дівчат, своєю чергою, аналогічні рухи були менш складними, проте також спостерігалися складнощі з координованістю. Результати продемонстрували, що фактично немає статевих відмінностей і щодо жирової маси у досліджуваному віці. Спостерігалася також несуттєва різниця у пропорційності жирового і м'язового компоненту в групах дівчат і хлопців. Важливим у цьому віці залишається підбір адекватних рівню розвитку вправ. Це можуть бути засоби ігрового характеру, які не викликають відчуття монотонії. Проте, педагогу важливо правильно обирати їх обсяги та інтенсивність, щоб належним чином впливати на фізичний розвиток дитини.

**Висновки.** Віковому періоду 6–12 років у дітей, що навчаються в початкових школах Алжиру властивий переважно тип тілобудови, що характеризується невисоким вмістом жирового компоненту, тонкими м'язами та кістками. Це стосується як дівчат, так і хлопців. При цьому не спостерігається суттєвих розбіжностей у компонентному складі тіла обох груп досліджуваних.

**Ключові слова:** соматотип, школярі, вимірювання, зростання, антропометрія.

УДК 611.9-057.874:572.087](651-15)

#### **СОМАТОТИП 6–12-ЛІТНИХ ДІТЕЙ, КОТОРЫЕ УЧАТСЯ В НАЧАЛЬНЫХ ШКОЛАХ ЗАПАДНОГО РЕГИОНА АЛЖИРА**

**Бегалия Мохамед, Насер Абделькадер, Буфаден Отмане, Белгрисси Абдельхамид**

**Резюме.** В современной теории и практике физического воспитания одним из важных методов анализа уровня детского развития является определение соматотипа. Этот метод позволяет достаточно качественно определять важные морфологические характеристики и соответственно дает информацию о моторных возможностях испытуемых. Важным с точки зрения развития организма может быть установление изменений, происходящих в процессе бурного роста детского организма, в частности в период с 6 до 12 лет.

**Цель исследования:** проанализировать эволюцию соматотипа на протяжении роста детей от 6 до 12 лет.

**Методы и методология.** В основе методов исследования были антропометрические измерения. В исследовании приняли участие 105 детей: 42 мальчика и 63 девушки в возрасте 6–12 лет, обучающихся в начальной школе города Тахар Джеллул (западный регион Алжира). Для обеих групп обучение осуществлялось отдельно.

**Результаты.** Установлено, что характерными особенностями соматотипа для обеих исследуемых групп разного возраста были невысокая вес, соответственно низкое содержание жирового и мышечного компонента. В исследовании не обнаружено существенных различий между группами девушек и парней по указанным показателям. Движения мальчиков, обучающихся в начальных школах Алжира, при выполнении несложных физических упражнений характеризовались в основном тяжестью и недостаточной скоординированностью, что является следствием быстрого роста костей и развитием мышечной массы в возрасте участников исследования. Для девушек, в свою очередь, аналогичные движения были менее сложными, однако также наблюдались сложности с скоординированностью. Результаты показали, что практически нет половых различий и по жировой массе в исследуемом возрасте. Наблюдалась также несущественная разница в пропорциональности жирового и мышечного компонента в группах девушек и парней. Важным в этом возрасте остается подбор адекватных уровню развития упражнений. Это могут быть средства игрового характера, которые не вызывают ощущения монотонии. Однако педагогу важно правильно выбирать их объемы и интенсивность, чтобы должным образом влиять на физическое развитие ребенка.

**Выводы.** Возрастному периоду 6–12 лет у детей, обучающихся в начальных школах Алжира, присущ преимущественно тип телосложения, характеризующийся низким содержанием жирового компонента, тонкими мышцами и костями. Это касается как девушек, так и парней. При этом не наблюдается существенных различий в компонентном составе тела обеих групп испытуемых.

**Ключевые слова:** соматотип, школьники, измерения, рост, антропометрия.

*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 10.06.2019 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs04.05.360

UDC 796.412

*Bodnar A. I.*

## PECULIARITIES OF CHANGES IN BIOIMPEDANCE INDICES IN WOMEN AGED 18–21 DURING A LONG-TERM DANCE AND POWER TRAINING

Petro Mohyla Black Sea National University, Mykolaiv, Ukraine

Spenileo@gmail.com

The article presents the research results determining the impact of dance and power training on the dynamics of bioimpedansometry (body composition) indices in women aged 18–21 years during 3 months.

At the beginning of the study, participants were divided into two groups: control group members used mainly dance fitness elements during the training; experimental group participants used programs of power fitness training, comprising mainly exercises on simulators.

The dynamics of the studied parameters were monitored using the non-invasive bioimpedance method. In the course of the research it was found out that the parameters of body composition of the surveyed contingent, fixed during each month of training showed a more pronounced tendency to change among the representatives of the control group. Thus, the indices of fat body mass in the control group decreased during 3 months of training in dance fitness by almost 8.0% ( $p < 0.05$ ) compared to the basal data.

At the same time, the experimental group representatives decreased the index by only 4.9% ( $p < 0.05$ ) for the same period of time. This fact allows us to assume that it is dance fitness physical activities that contribute to significant energy expenditure in the body of women at this age and lead to similar changes in body fat level.

At the same time, the indices of active body mass showed an increase during 3 months of training, both in the control group representatives and the experimental group participants by 1.2% and 1.6%, respectively, compared with the basal data, which indicates positive processes of their adaptation.

However, despite the significant external dynamics of the most controlled body composition indices in the examined contingent revealed during the research, especially during dance fitness, there is a question of determining which body reactions (adaptation or compensatory) have stimulated these changes in women of this age and which processes will be going on after using these types of muscular activity further.

**Keywords:** dance and power fitness, physical load, women aged 18–21 years, bioimpedansometry, adaptation changes.

**Research relation to the plans, programs and department themes.** The article is a fragment of the planned scientific work "Development and implementation of innovative technologies and correction of the functional state of a human in conditions of physical load in sports and rehabilitation", (State registration number 0117U007145).

**Introduction.** The modern system of fitness industry, despite the great diversity of existing species and classifications in the world, mainly consists of two main areas: wellness and professional [3, 7, 8]. One of the widespread variants of the wellness direction is using elements of dance and power fitness [1, 4, 9]. Each of these areas is quite different from the other not only in the structure of training, its volume and intensity, but also in the techniques of performing specialized exercises, etc. The main difference is in the effectiveness of solving certain tasks, taking into account the level of physical fitness of a person, his/her gender and age characteristics [2, 5].

The problem of finding effective mechanisms for increasing the level of the body functional state of young women by using various forms of physical activity was addressed to not only by specialists in physical education [5, 11], but also by scientists in the fields of medicine and biology [8, 12, 13].

Researchers [5, 9] paid considerable attention to the study of peculiarities of influence of different in structure and orientation fitness training on the body of student youth, using this form of physical activity as an additional means during physical education classes. A number of works researched the influence of certain types of fitness (Pilates, aquafitness) on the body of mature women [3].

However, in most cases, researchers determined the effectiveness of the impact of the proposed models of muscular activity on the organism of the surveyed contingent taking into account only the peculiarities of

the anthropometry indices dynamics and features of the cardiovascular system parameters [4, 5, 12]. At the same time, there were no studies on the nature of changes in the level of bioimpedansometry indices in women aged 18–21 years, especially in the conditions of long-term using opposite in structure types of fitness training, involving sufficiently different systems of energy supply, mechanisms of control and correction of intensity and volume of loads [7, 8, 10, 12].

**The purpose of this study** was to determine the peculiarities of the dynamics of body composition in women aged 18–21 years using training programs in dance and power fitness.

**Material and methods.** 50 practically healthy women from 18 to 21, who were not previously systematically engaged in power and dance fitness, were surveyed. Considering the purpose and objectives of the study, we formed two research groups from this contingent: the control and experimental.

The control group representatives used universally recognized dance fitness training program [4] during 3 months of training. At the same time, the experimental group participants used the wide spread training program in power fitness for this age constructed by the leading experts in the field of muscular activity [6, 7] (**Table 1**). The trainings were held three times a week.

All participants who took part in the studies had previously undergone a medical examination and comprehensive biochemical laboratory control (16 indices). The results of medical examination showed that they had no medical contraindications for participation in the studies.

The dynamics of the studied indices of bioimpedansometry (indices of body composition) were measured at the beginning of the study and during

three months of systematic fitness training with a control interval of one month. To evaluate the above indices we used bioimpedance analyzer, a diagnostic computer-hardware-software-complex KM-AP-01 produced by "Diamond- AST" (body composition analyzer) (VYUSK. 941118.001 PE) [1].

Statistical analysis of the study results was performed using the IBM \*SPSS\* Statistics 22 package. The arithmetic mean and the error of the mean were determined. To check the validity of the difference we used non-parametric criteria (Wilcoxon test).

**Results and discussion.** In the course of studying the peculiarities of the dynamics of the body composition indices of the control and experimental groups participants in the given conditions of muscular activity, we noticed certain tendencies to change of the controlled indices of bioimpedansometry, which are graphically presented in **Fig. 1–4**.

**Figure 1** presents the results of changes in the index of fat body mass (FBM,%) in females of the examined groups during 3 months of the study in different conditions of physical activity. It was found out that, despite the virtually identical anthropometric parameters of the representatives of both groups, the initial values of the body fat index of the control group participants were 3.0% higher than those of their opponents.

The analysis of the results showed that after the first month of training the body fat index decreased by 1.7% ( $p < 0.05$ ) in the control group compared to the basal data. However, women of the experimental group did not show such changes. On the other hand, after the second month of training, we detected a 0.7% decrease in the experimental group who used a power training program. We did not observe changes in the control group representatives who took up

**Table 1** – Power and dance fitness programs used by the experimental group participants

| Structural components | Power Fitness Training Program                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Dance Fitness Training Program                                                                                                                                                                                                                          |
|-----------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| A complex of means    | A set of basic and isolation exercises on simulators; exercise technique meets standard requirements in power fitness; no more than 2–3 muscle groups are involved in performing basic exercises                                                                                                                                                                       | A set of 20–25 exercises (basic steps) that are performed sequentially without stopping with a partial or full change of kinematic, dynamic and rhythmic characteristics of their elements                                                              |
| Load parameters       | The total duration of the training is about 75–90 minutes; the working weight of the load is 35–50% of 1 maximum exercise fulfillment; the duration of the set is about 90 s; rest between sets varies within 60 s; exercises are performed with full amplitude; 3–4 sets per one exercise; 28–30 repetitions in a set; no more than 7–8 exercises during one training | The total duration of the training is 60 minutes; each combination is made up of 32 rhythm counts and consists of 4 elements with 8 repetitions for each; the duration of one repetition is 3–4 seconds                                                 |
| Correction mechanism  | The quantity of the projectile working mass changes (it is increased or decreased by 10–15%), the sequence and variability of using training exercises also change. Exercise speed and amplitude are rarely changed                                                                                                                                                    | The technique of performing exercises changes due to the amplitude and position of the body in space; change in intensity due to the rhythm of performance; the level of performing exercise increases and exercise variability constantly changes, too |

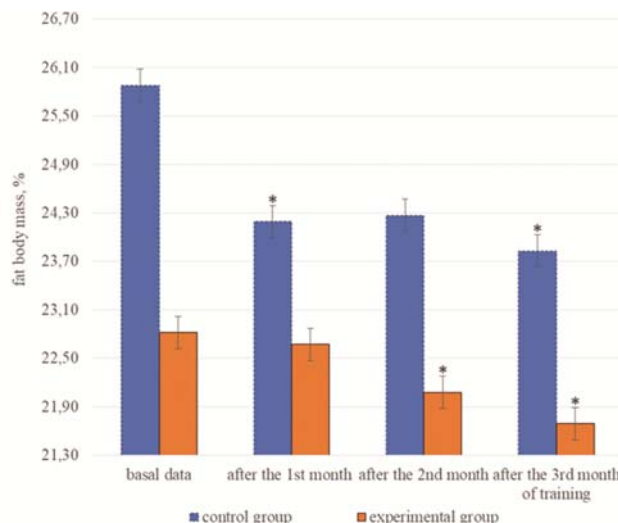


**Fig. 1.** Dynamics of the fat body mass indices (FBM, %) in participants of both groups during all stages of the study, n = 50

dance fitness training program. After the third month of research, there was a slight decrease in the control index in participants of both groups.

Thus, the obtained results indicated that, despite the significant difference between the training programs used by the participants of the surveyed groups during 3 months of training, the body fat mass index showed a more pronounced tendency (almost 2 times) to decrease in the control group representatives who used dance fitness program in muscular activity.

**Figure 2** presents the results of changing the parameters of fat-free body mass (FFBM, kg) (the part of body weight that includes everything that is not fat: muscles, all internal organs, bones, nerve cells, all fluids that are in the body [1, 3]) in the participants of

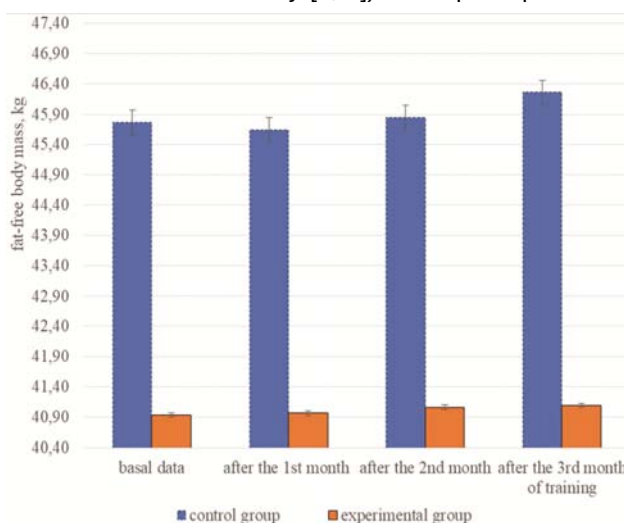


**Fig. 2.** Dynamics of the fat-free body mass indices (FFBM, %) in participants of both groups during all stages of the study, n = 50

the study. Despite virtually identical anthropometric parameters of the representatives of both surveyed groups, we detected a significant discrepancy between the controlled indices among the participants at the beginning of the experiment. Thus, the index of fat-free body mass fixed in the control group was by 10.6% ( $p < 0.05$ ) higher than in the experimental group representatives.

At the same time, the analysis of the research results showed that the fat-free body mass index practically did not change in the control group (dance fitness program) and the experimental group (power fitness program) representatives during three months of the studies.

**Figure 3** presents the results of controlling the dynamics of the active body mass index (ABM, %) of the surveyed contingent during 3 months of study.

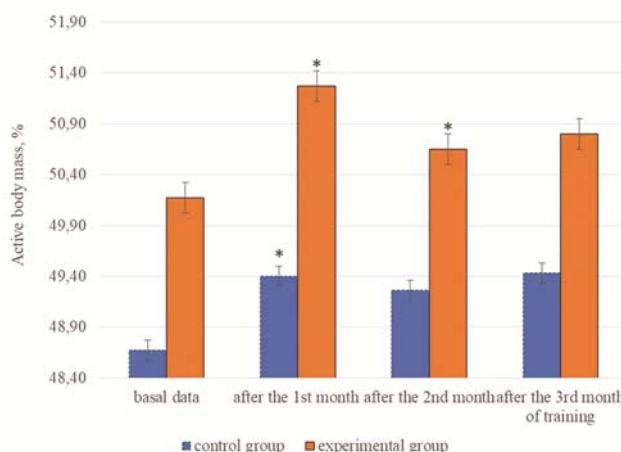


**Fig. 3.** Dynamics of the active body mass indices (ABM, %) in participants of both groups during all stages of the study, n = 50

Analysis of the study results indicated that the basal level of active cell body mass in the representatives of both groups, fixed at the beginning of the experiment, had a difference (1.7%), despite almost identical anthropometric parameters.

Analysis of the obtained results showed that after the 1<sup>st</sup> month of training, the ABM increased both in the control and experimental groups compared to the basal data. After the 2<sup>nd</sup> month of training, we traced a decrease by 0.6% in the control group, who used the dance fitness training program. Among the representatives of the experimental group, no corresponding changes were observed in the conditions of power training. After the 3<sup>rd</sup> month of research, we saw a slight increase in the control index in participants of both groups.

### Conclusions

1. The research proved that the fat body mass indices decreased in the control group during 3 months of dancing fitness by almost 8.0% ( $p < 0.05$ ) compared



to the basal data. At the same time, the experimental group representatives decreased the same index by only 4.9% ( $p < 0.05$ ) during the same period of time. This fact allows us to assume that it is the dance fitness physical activities that contribute to considerable energy expenditure in the body of women of this age and lead to similar changes in fat body mass levels.

- The studied indices of the body composition in the surveyed contingent showed different direction dynamics depending on the peculiarities of the training process and parameters of the volume and intensity of power loads. Indices of bioimpedanceometry can be used as informative criteria for assessing adaptive changes in the body of women in the process of systematic fitness, regardless of its varieties.

**Prospects for further research.** Modern situation requires using more informative comprehensive methods of diagnosis for identification of adaptive

changes in the body of people of different ages and sex in the conditions of intensive muscular activity of different nature and orientation. The use of complex biochemical methods for the diagnosis of adaptive changes in the body of adolescents in the study of the impact of anaerobic loads will allow establishing the effectiveness of a particular model of muscle activity more clearly and will require additional complex studies.

However, despite the significant external dynamics of the most controlled body composition indices in the examined contingent revealed during the research, especially during dance fitness, there is a question of determining which body reactions (adaptation or compensatory) have stimulated these changes in women of this age and which processes will be going on after using these types of muscular activity further.

## References

- Kompleks KM-AR-01 kompletatsiya «Diamant – AST» (analizator sostava tela): instruktsiya operatora* [KM-AP-01 Complex "Diamond-AST" complete set (body composition analyzer): operator's manual]. SPb: Izd-vo Tsentra «Diamant»; 2007. 18 c. [Russian]
- Kudrya ON, Belova LE, Kapilevich LV. Adaptatsiya serdechno-sosudistoy sistemy sportsmenov k nagruzkam raznoy napravlenosti [Adaptation of cardiovascular system of athletes to loads of different orientation]. *Vestnik TGU*. 2012; 3 (356): 162–6. [Russian]
- Martirosov EG, Nikolaev DV, Rudnev SG. *Tekhnologii i metody opredeleniya sostava tela* [Technologies and methods for determining body composition]. M: Nauka; 2006. 248 p. [Russian]
- Meerson FZ, Pshennykova MH. *Adaptatsiya k stressornym y fizycheskym nahruzkam* [Adaptation to stress and physical activity]. M: Meditsyna; 1988. s. 19–35. [Russian]
- Nasledov AD. *IBM SPSS Statistics 20 y AMOS: professionalnyi statisticheskiy analiz dannykh* [Statistics 20 and AMOS: professional statistical analysis of data]. SPb: Piter; 2013. 416 p. [Russian]
- Platonov VN. *Srochnaya y dolgovremennaya adaptatsiya sportsmenov v protsesse trenirovki. Adaptatsiya sportsmenov k trenirovochnoy nahruzke* [Urgent and long-term adaptation of athletes in the training process. Adaptation of athletes to the training load]. Kyev: KHYFK; 1984. p. 10–29. [Russian]
- Platonov VN. *Systema pidhotovky sportsmenov v olimpiyskom sporte. Obshchaya teoriya y ee praktycheskye prylozheniya* [The system of training athletes in Olympic sports. General theory and its practical applications]. K: Olympyskaya literatura; 2004. 808 p. [Ukrainian]
- Chernozub AA, Titova HV, Dubachynskiy OV, Slavtyak OS. Adaptatsiyni zminy v orhanizmi zhinok serednoho viku v umovakh zanyat sylovym fitnessom [Adaptive changes in the body of middle-aged women in the conditions of exercise fitness]. *Visnyk Chernihivskoho natsionalnoho pedahohichnoho universytetu. Seriya: Pedahohichni nauky. Fizychnye vykhovannya ta sport*. 2017; 147(1): 233–8. [Ukrainian]
- Chernozub AA. Bezpechni ta krytychni rivni fizychnykh navantazhen dlya trenovanykh ta netrenovanykh osib v umovakh m'yazovoi diyalnosti sylovoi spryamovanosti [Safe and Critical Exercise Levels for Trained and Non-Trained Individuals in Muscular Strength Activity]. *Fiziologichnyi zhurnal*. 2016; 62(2): 110–7. [Ukrainian] doi: 10.15407/fz62.02.110
- Goto K, Ishii N, Kizuka T, Kraemer RR. Hormonal and metabolic responses to slow movement resistance exercise with different durations of concentric and eccentric actions. *Eur J Appl Physiol*. 2009; 106(5): 731–9. doi: 10.1007/s00421-009-1075-9
- Kraemer RR, Castracane VD. Endocrine alterations from concentric vs. eccentric muscle actions: a brief review. *Metabolism*. 2015; 64(2): 190–201. PMID: 25467839. DOI: 10.1016/j.metabol.2014.10.024
- Martín-Hernández J, Marín PJ, Menéndez H, Ferrero C, Loenneke JP, Herrero AJ. Muscular adaptations after two different volumes of blood flow-restricted training. *Scand J Med Sci Sports*. 2013; 23(2): 114–20. PMID: 23278841. DOI: 10.1111/sms.12036
- Philippe AG, Py G, Favier FB, Sanchez AM, Bonniou A, Busso T, et al. Modeling the responses to resistance training in an animal experiment study. *Biomed Res Int*. 2015; 2015: 914–60. doi: 10.1155/2015/914860

14. Plews DJ, Laursen PB, Stanley J, Kilding AE, Buchheit M. Training adaptation and heart rate variability in elite endurance athletes: opening the door to effective monitoring. *Sports Med.* 2013; 43(9): 773–81. PMID: 23852425. DOI: 10.1007/s40279-013-0071-8
15. Seynnes OR, Kamandulis S, Kairaitis R, Helland C, Campbell EL, Brazaitis M, et al. Effect of androgenic-anabolic steroids and heavy strength training on patellartendon morphological and mechanical properties. *Journal of Applied Physiology.* 2013; 115(1): 84–9. PMID: 23620489. DOI: 10.1152/jappphysiol.01417.2012
16. Titova HV. Changing the body composition parameters in women of both periods of the mature age engaged in power fitness. *Ukrainian journal of medicine, biology and sport.* 2018; 6(15): 323–7. doi: 10.26693/jmbs03.06.323

УДК 796.412

#### **ОСОБЛИВОСТІ ЗМІНИ ПОКАЗНИКІВ БІОІМПЕДАНСОМЕТРІЇ У ЖІНОК 18–21 РОКІВ ПІД ЧАС ДОВГОТРИВАЛИХ ЗАНЯТЬ ТАНЦЮВАЛЬНИМ ТА СИЛОВИМ ФІТНЕСОМ**

**Боднар А. І.**

**Резюме.** В статті представлено результати дослідження щодо визначення впливу занять танцювальним та силовим фітнесом на динаміку показників біоімпедансометрії (складу тіла) жінок 18–21 років протягом 3 місяців.

На початку досліджень, учасники були поділені на дві групи: представники контрольної групи під час тренувань застосовували переважно елементи танцювального фітнесу; особи експериментальної групи – застосовували програми тренувальних занять з силового фітнесу в основі якої переважно застосовувались вправи на тренажерах.

Динаміку досліджуваних показників контролювали за допомогою неінвазивного методу біоімпедансометрії. В процесі досліджень було встановлено, що параметри складу тіла обстеженого контингенту, фіксовані протягом кожного місяця занять демонструють більш виражене тенденцію до змін саме серед представників контрольної групи. Так, саме у осіб контрольної групи показники жирової маси тіла зменшились протягом 3 місяців занять танцювальним фітнесом майже на 8,0% ( $p < 0,05$ ) порівняно з вихідними даними. При цьому, за аналогічний проміжок часу, у представників експериментальної групи досліджувані показники зменшився лише на 4,9% ( $p < 0,05$ ). Даний факт дозволяє припустити, що саме фізичні навантаження, які використовуються під час занять танцювальним фітнесом сприяють значним енергозатратам в організмі жінок даного віку та призводять до подібних змін рівня жирової маси тіла.

В той же час, показники активної маси тіла демонструють зростання протягом 3 місяців досліджень як серед представників контрольної групи на 1,2% та і учасників експериментальної на 1,6% порівняно з вихідними даними, що свідчить про позитивні процеси адаптації.

Однак, незважаючи на виявлену в процесі досліджень суттєву зовнішню позитивну динаміку більшості контрольованих показників складу тіла обстеженого контингенту, особливо саме під час занять танцювальним фітнесом, відкритим залишається питання щодо визначення за рахунок адаптаційних чи компенсаторних реакцій в організмі жінок даного віку відбулися відповідні зміни, та які процеси будемо спостерігати при подальшому використанні даних різновидів м'язової діяльності.

**Ключові слова:** танцювальний та силовий фітнес, фізичні навантаження, жінки 18–21 років, біоімпедансометрія, адаптаційні зміни.

УДК 796.412

#### **ОСОБЕННОСТИ ИЗМЕНЕНИЯ ПОКАЗАТЕЛЕЙ БИОИМПЕДАНСОМЕТРИИ У ЖЕНЩИН 18–21 ЛЕТ ПРИ ДЛИТЕЛЬНЫХ ЗАНЯТИЯХ ТАНЦЕВАЛЬНЫМ И СИЛОВЫМ ФИТНЕСОМ**

**Боднар А. И.**

**Резюме.** В статье представлены результаты исследования по определению влияния занятий танцевальным и силовым фитнесом на динамику показателей биоимпедансометрии (состава тела) женщин 18–21 лет в течение 3 месяцев.

В начале исследований, участники были разделены на две группы: представители контрольной группы во время тренировок применяли преимущественно элементы танцевального фитнеса; лица экспериментальной группы - применяли программу тренировочных занятий по силовому фитнесу в основе которой преимущественно применялись упражнения на тренажерах.

Динамику исследуемых показателей контролировали с помощью неинвазивного метода биоимпедансометрии. В процессе исследований было установлено, что параметры состава тела обследованного контингента, фиксированные в течение каждого месяца занятий, демонстрируют более выраженное

тенденцію к изменениям именно среди представителей контрольной группы. Да, именно у лиц контрольной группы показатели жировой массы тела уменьшились в течение 3 месяцев занятий танцевальным фитнесом почти на 8,0% ( $p < 0,05$ ) по сравнению с исходными данными. При этом, за аналогичный промежуток времени, у представителей экспериментальной группы исследуемый показатель уменьшился лишь на 4,9% ( $p < 0,05$ ). Данный факт позволяет нам предположить, что именно физические нагрузки, которые используются во время занятий танцевальным фитнесом способствуют значительным энергозатрат в организме женщин данного возраста и приводят к подобным изменениям уровня жировой массы тела.

В то же время, показатели активной массы тела демонстрируют рост в течение 3 месяцев исследований как среди представителей контрольной группы на 1,2% и участников экспериментальной на 1,6% по сравнению с исходными данными, что свидетельствует о позитивных процессах адаптации.

Однако, несмотря на обнаруженную в процессе исследований существенную внешнюю положительную динамику большинства контролируемых показателей состава тела обследованного контингента, особенно именно во время занятий танцевальным фитнесом, открытым остается вопрос об определении за счет адаптационных или компенсаторных реакций в организме женщин данного возраста состоялись соответствующие изменения, и которые процессы будем наблюдать при дальнейшем использовании данных разновидностей мышечной деятельности.

**Ключевые слова:** танцевальный и силовой фитнес, физические нагрузки, женщины 18–21 лет, биоимпедансометрия, адаптационные изменения.

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

Стаття надійшла 14.06.2019 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs04.05.366

УДК 796.015.612.04

Винничук Ю. Д.<sup>1</sup>, Безуглая В. В.<sup>2</sup>

## ПОКАЗАТЕЛИ КИСЛОТНО-ОСНОВНОГО СОСТОЯНИЯ КРОВИ У ПРЕДСТАВИТЕЛЕЙ РАЗНЫХ ВИДОВ СПОРТА

<sup>1</sup>Национальный университет физического воспитания и спорта Украины,  
Киев, Украина

<sup>2</sup>ДУ «Украинский медицинский центр спортивной медицины МЗ Украины»,  
Киев, Украина

vinnichukju@gmail.com  
victoriabezugla@gmail.com

Показатели кислотно-основного состояния — одни из самых выразительных, жестко гомеостазированных параметров внутренней среды организма, и их изменения при мышечной деятельности позволяют судить о метаболическом ответе организма, а также являются объективными критериями физической и функциональной подготовленности спортсмена. Были изучены показатели кислотно-основного состояния крови (рН, степень насыщения крови кислородом ( $pO_2$ ) и углекислым газом ( $pCO_2$ ), избыток/дефицит буферных оснований (BE), содержание бикарбоната ( $HCO_3^-$ ), общий бикарбонат ( $tCO_2$ )), а также их взаимосвязь с параметрами биохимического гомеостаза (регуляторы метаболизма, показатели белкового, углеводного, липидного, минерального обменов) и состоянием сердечно-сосудистой системы у представителей единоборств, циклических, сложно-координационных видов спорта в состоянии покоя. Показано, что среднegrupповые показатели рН венозной крови 95,2% обследованных спортсменов находились в рамках референтных значений. У спортсменов, которые специализируются в художественной гимнастике, гребле на байдарках и каноэ, плавании, велосипедном спорте и дзюдо выявлены изменения характерные для респираторного ацидоза, компенсированного метаболическим алкалозом ( $-HCO_3^-$ , - BE). Наибольшие значения среднegrupповых показателей BE,  $HCO_3^-$ ,  $tCO_2$  отмечены у пловцов ( $14,12 \pm 4,78$  ммоль $\times$ л $^{-1}$ ,  $41,48 \pm 4,72$  ммоль $\times$ л $^{-1}$ ,  $43,27 \pm 3,84$  ммоль $\times$ л $^{-1}$ ) и велосипедистов ( $9,28 \pm 1,92$  ммоль $\times$ л $^{-1}$ ,  $36,74 \pm 1,81$  ммоль $\times$ л $^{-1}$ ,  $38,55 \pm 1,84$  ммоль $\times$ л $^{-1}$ , соответственно), что свидетельствует о высокой мощности буферных систем организма. Отмечена ассоциация значений BE и  $HCO_3^-$  с индексом повреждения мышечной ткани у спортсменов, специализирующихся в плавании. Полученные данные могут быть использованы при планировании профилактических мероприятий, для индивидуального построения тренировочного

процесса с целью развития буферных резервов крови, а также для своевременной диагностики нарушений кислотно-основного состояния в организме спортсмена.

**Ключевые слова:** спорт, механизмы энергообеспечения, кислотно-основное состояние, биохимический гомеостаз, электрокардиография.

**Связь работы с научными программами, планами, темами.** Работа выполнена в соответствии с НИР «Молекулярно-генетические особенности адаптации сердечно-сосудистой системы к интенсивным физическим нагрузкам», № гос. регистрации 0117U002383.

**Введение.** В практике спортивной медицины контроль эффективности тренировочного процесса осуществляется на основе оценки комплекса параметров, среди которых важная роль принадлежит показателям кислотно-основного состояния (КОС). Эти показатели являются одними из самых выразительных, жестко гомеостазированных параметров внутренней среды организма, и их изменения при мышечной деятельности с различным механизмом энергообеспечения позволяют судить не только о метаболическом ответе организма, но и используются для оценки функционального состояния сердечно-сосудистой, дыхательной, выделительной систем, уровня энергообеспечения мышечной деятельности, адаптации к спортивной нагрузке, то есть являются объективными критериями физической и функциональной подготовленности спортсмена [9, 10]. При систематических занятиях спортом в организме отмечаются существенные биохимические изменения, в том числе, и КОС в крови и тканях, позволяющие спортсменам развивать положительные адаптивные и компенсаторные механизмы при выполнении физической работы [19]. Известно, что накапливаясь в биологических жидкостях организма в результате активного сокращения мышц при недостаточном содержании



кислорода, молочная кислота (в виде лактата) сдвигает КОС в кислую сторону, что сопровождается снижением концентрации бикарбонатных ионов и усилением функционирования респираторной системы, в результате чего многие ферментативные системы перестают функционировать [1, 10]. Потому в практике спорта большое значение имеет жесткий контроль параметров кислотно-основного состояния крови, обладающих большой диагностической информативностью и определяющих процессы адаптации организма спортсмена к интенсивным тренировкам [4, 17].

Причинами нарушения кислотно-основного состояния и ионного равновесия в организме при физической нагрузке могут быть длительная работа в гликолитическом анаэробном режиме, спортивная функциональная анемия, а также иные виды анемии, перечисленные в МКБ-10 и встречающиеся у спортсменов (железо-, фолиево- и  $B_{12}$ -дефицитная), недостаток бикарбоната, что приводит к изменению буферной емкости крови, накоплению молочной кислоты, ацидозу, снижению физической работоспособности [10].

Изучение и систематизация сведений о показателях КОС крови у спортсменов в условиях мышечной деятельности достаточно представлены в литературе [27, 32, 33, 37–39], однако влияние предшествующих тренировок на параметры КОС в условиях относительного мышечного покоя является вопросом дискуссионного характера. Известно, что сдвиги КОС крови зависят не только от степени тренированности и выполненной нагрузки, но и от исходного состояния этих показателей [10]. Исследования уровня функционирования различных органов и систем организма в состоянии покоя после перенесенной мышечной работы позволяют судить об активности восстановительных процессов, а также дают возможность оценить степень их напряжения при предъявлении минимально возможных требований, охарактеризовать физиологические резервы организма при максимальных напряжениях и в условиях покоя. Знание четких границ референтных (спортивная норма) или исходных значений функциональных показателей спортсменов является также важным критерием донозологической диагностики возможных отклонений в состоянии здоровья. Поэтому актуальными представляются наблюдения за показателями КОС крови спортсменов в состоянии покоя, которые будут отражать особенности их текущего функционального статуса, что позволит объективно оценить и контролировать процессы адаптации организма к мышечной деятельности [9].

**Цель работы** – изучение кислотно-основных показателей крови, а также их взаимосвязь с параметрами биохимического гомеостаза и состоянием сердечно-сосудистой системы у представителей различных видов спорта в состоянии покоя.

**Материал и методы исследования.** В исследованиях приняли участие 78 квалифицированных спортсменов – членов национальных сборных команд Украины. Из них 42 – представители циклических видов спорта (велосипедный спорт; гребля на байдарках и каноэ; плавание, средний возраст  $23,5 \pm 3,4$  лет); 26 представителей сложно-координационных видов спорта (художественная гимнастика, прыжки в воду; средний возраст  $25,5 \pm 5,6$  лет) и 10 спортсменов, специализирующихся в единоборствах (дзюдо; средний возраст  $25,8 \pm 2,9$  лет).

Кровь для исследований брали утром натощак из локтевой вены в состоянии относительного мышечного покоя без предварительной физической нагрузки, после дня отдыха после последнего тренировочного занятия. На момент обследования спортсмены не имели проявлений острых заболеваний и травм, не предъявляли субъективных жалоб. С участниками подписывали «Информированное согласие», которым подтверждалась добровольное участие в обследовании после ознакомления с особенностями его проведения (приказ МОЗ Украины № 690 от 23.09.2009 с изменениями, внесенными приказом МОЗ № 523 от 12.07.2012).

Исследование показателей кислотно-основного состояния венозной крови осуществляли с помощью анализатора газов и электролитов крови "Osmetech OPTI CCA" (OptiMedical Inc., США) с использованием для каждого образца крови одноразовых измерительных кассет и контрольных кассет того же производителя. При этом оценивали значение pH, степень насыщенности крови кислородом ( $pO_2$ ) и углекислым газом ( $pCO_2$ ), избыток/дефицит буферных оснований (BE), содержание бикарбоната ( $HCO_3^-$ ), общий бикарбонат ( $tCO_2$  – суммарная концентрация бикарбонатов и угольной кислоты). Пробы крови анализировали непосредственно после забора, время между взятием крови и анализом не превышало 60 с. Для сравнения исследования КОС проведены у сходных по возрасту практически здоровых доноров, активно не занимающихся спортом (контрольная группа,  $n=10$ ).

Электрокардиографическое исследование (ЭКГ) проводили в состоянии относительного покоя, использовали полифункциональный диагностический комплекс «КардиоПлюс» («Метекол», Украина) при скорости движения бумаги  $50 \text{ мм} \times \text{с}^{-1}$ .

При анализе параметров биоэлектрической активности сердца применяли Европейские рекомендации, разработанные для интерпретации электрокардиограммы у спортсменов [28].

В сыворотке крови определяли показатели активности регуляторов метаболизма: активность таких маркерных ферментов как общая креатинкиназа (КФК), аспартатаминотрансфераза (АСТ), аланинаминотрансфераза (АЛТ); показатель белкового обмена (мочевина), показатель углеводного обмена (глюкоза), показатели липидного обмена (общий холестерин, триацилглицеролы), показатели минерального обмена (магний, фосфор неорганический, натрий, калий) с помощью полуавтоматического биохимического анализатора «HumaLyzer 3000» (Human Ltd., Германия) с использованием аутентичных стандартных диагностических и контрольных материалов. Индекс повреждения мышечной ткани (ИПМТ) рассчитывали как соотношение значений активности КФК и аспартатаминотрансферазы (КФК/АСТ). Для контроля аналогичные исследования были проведены у 10 практически здоровых людей, не имеющих высокого уровня двигательной активности (доноры).

Для оценки достоверности разницы при статистическом анализе был использован F-критерий Фишера.

**Результаты исследований и их обсуждение.** Проведенные исследования позволили уста-

новить следующее. Среднегрупповые показатели pH венозной крови спортсменов находились в рамках референтных значений (табл. 1). Исключение составили два пловца, у которых значения pH выходили за диапазон нормы и равнялись 7,55 и 7,60, что свидетельствует о некомпенсированном алкалозе.

Известно, что pH, или водородным показателем, называют обратный десятичный логарифм концентрации ионов водовода. Постоянство pH как одного из системообразующих параметров гомеостаза обеспечивается благодаря буферным системам: бикарбонатной (главной внеклеточной буферной системой), гемоглобиновой, фосфатной, а также белками сыворотки крови [10, 22]. Алкалоз характеризуется сдвигом соотношения кислот и оснований, при котором происходит увеличение абсолютного или относительного количества оснований и снижается концентрация водородных ионов; некомпенсированными алкалозами называют состояния, когда изменяется общее количество и соотношение компонентов бикарбонатного буфера ( $\text{H}_2\text{CO}_3$  и  $\text{NaHCO}_3$ ), вследствие чего происходит сдвиг pH за пределы референтных значений [16]. Одной из причин возникновения метаболического/негазового алкалоза (- pH, -  $\text{HCO}_3^-$ , -  $\text{pCO}_2$ ) [12], может быть состояние гиперкапнии, которое возникает у представителей циклических видов спорта (например, плавание) при выполнении интенсивной физической работы,

**Таблица 1** – Показатели КОС у представителей различных видов спорта ( $\bar{x} \pm S$ )

| Показатель                            | pH              | $\text{PCO}_2$ ,<br>мм.рт.ст. | $\text{PO}_2$ ,<br>мм.рт.ст. | BE,<br>ммоль $\times$ л $^{-1}$ | $\text{tCO}_2$ ,<br>ммоль $\times$ л $^{-1}$ | $\text{HCO}_3^-$ ,<br>ммоль $\times$ л $^{-1}$ |
|---------------------------------------|-----------------|-------------------------------|------------------------------|---------------------------------|----------------------------------------------|------------------------------------------------|
| Референтные значения (венозная кровь) | 7,32-7,47       | 42-52                         | 30-50                        | от -2 до +3                     | 23-53                                        | 25-28                                          |
| Сложно-координационные виды спорта    |                 |                               |                              |                                 |                                              |                                                |
| Художественная гимнастика (n=14)      | 7,41 $\pm$ 0,03 | 51,6 $\pm$ 3,41               | 28,3 $\pm$ 3,43              | 5,83 $\pm$ 3,17                 | 33,49 $\pm$ 3,34                             | 32,12 $\pm$ 3,34                               |
| Прыжки в воду (n=12)                  | 7,39 $\pm$ 0,02 | 48,7 $\pm$ 3,44               | 25,6 $\pm$ 2,84              | 2,98 $\pm$ 2,08                 | 30,5 $\pm$ 2,33                              | 29,02 $\pm$ 2,24                               |
| Циклические виды спорта               |                 |                               |                              |                                 |                                              |                                                |
| Гребля на байдарках и каноэ (n=18)    | 7,38 $\pm$ 0,03 | 53,8 $\pm$ 3,97               | 24,78 $\pm$ 4,35             | 4,67 $\pm$ 2,81                 | 33,02 $\pm$ 3,56                             | 31,47 $\pm$ 3,37                               |
| Плавание (n=12)                       | 7,46 $\pm$ 0,06 | 58,5 $\pm$ 3,37               | 32,08 $\pm$ 4,19             | 14,12 $\pm$ 4,78*               | 43,27 $\pm$ 3,84                             | 41,48 $\pm$ 4,72                               |
| Велоспорт (n=12)                      | 7,41 $\pm$ 0,04 | 59,5 $\pm$ 2,41               | 27,83 $\pm$ 3,06             | 9,28 $\pm$ 1,92*                | 38,55 $\pm$ 1,84                             | 36,74 $\pm$ 1,81                               |
| Единоборства                          |                 |                               |                              |                                 |                                              |                                                |
| Дзюдо (n=10)                          | 7,41 $\pm$ 0,04 | 57,0 $\pm$ 1,83               | 26,5 $\pm$ 1,29              | 7,93 $\pm$ 2,66*                | 36,75 $\pm$ 2,42                             | 35,03 $\pm$ 2,46                               |
| Контрольная группа                    |                 |                               |                              |                                 |                                              |                                                |
| Доноры (n=10)                         | 7,41 $\pm$ 0,02 | 47,0 $\pm$ 3,13               | 38,33 $\pm$ 2,45             | 2,87 $\pm$ 1,36                 | 33,82 $\pm$ 3,96                             | 32,22 $\pm$ 3,82                               |

**Примечание:** \* – достоверно по сравнению с группой контроля ( $p < 0,05$ ).

несоответствующей адаптационным возможностям организма [24, 25].

Наиболее важным показателем КОС является величина ВЕ, трактуемая как избыток оснований, или щелочной резерв. Это показатель избытка или недостатка буферной емкости крови, который в состоянии покоя увеличивается с повышением квалификации спортсменов. Положительное значение ВЕ указывает на недостаток нелетучих кислот или избыток оснований, отрицательное значение – на избыток нелетучих кислот или дефицит оснований [12]. У всех обследованных спортсменов, за исключением прыгунов в воду, наблюдалось повышение показателя ВЕ, что было наиболее выражено у спортсменов-пловцов и составляло  $14,1 \pm 4,78$  ммоль $\times$ л<sup>-1</sup> (см. табл. 1) и свидетельствовало о высоком развитии щелочных резервов организма и развитии значительной емкости гидрокарбонатной буферной системы [1] под влиянием тренировочного процесса.

Также у всех участников обследования отмечены превышающие нормативные значения  $\text{HCO}_3^-$ , а у представителей циклических видов спорта и единоборств – показателя  $\text{pCO}_2$ . Полученные нами данные совпадают с результатами исследований других авторов, которые считают, что у спортсменов на фоне гиповентиляции легких (высокие значения парциального давления углекислого газа), вероятно, происходит увеличение буферных резервов крови (выражается в избытке ВЕ и гидрокарбонатных ионов). Такие результаты объясняются тем, что, возможно, на дорабочем уровне у атлетов отмечается респираторный ацидоз, компенсированный метаболическим алкалозом, что позволяет лучше переносить «закисление» внутренней среды организма при выполнении физической работы [19], так как увеличенные буферные резервы крови обеспечивают высокую степень связывания протонов, образующихся при диссоциации лактата и отодвигают время наступления порога анаэробного обмена [1]. Ни у одного спортсмена не было выявлено предтенировочного метаболического ацидоза, который считается ранним признаком утомления [9]. Предполагается, что накопление ионов  $\text{H}^+$  во время мышечной деятельности ингибирует сократительный белок актин (входит в состав тонких нитей, является активатором миозина) поперечно-полосатой мышечной ткани, который угнетает функцию саркоплазматического ретикула и гликолитический процесс в скелетной мускулатуре. Физиологическим последствием этого может быть неспособность мускулатуры поддерживать необходимый уровень синтеза АТФ и дальнейшей невозможности выполнения заданной нагрузки. Смягчение же ацидоза (в мышцах, а за-

тем и в крови), благодаря развитым буферным системам спортсменов, способствует задержке наступления состояния утомления, что неизбежно во время тренировочных занятий высокой интенсивности [36]. В некоторых исследованиях описан один из методов снижения риска возникновения метаболических расстройств у спортсменов – индукция метаболического алкалоза до тренировок путем приема бикарбоната натрия, цитрата натрия, хлорида аммония [34, 36, 37]. Показатель  $\text{HCO}_3^-$ , который был выше референтных границ у всех спортсменов, участвующих в обследовании, может обеспечить электрохимический градиент, необходимый для удаления избытка ионов водорода [35], концентрация которых почти полностью определяется соотношением бикарбоната и углекислоты. Содержание этих веществ в крови тесно связано с процессом переноса кровью углекислого газа от тканей к легким. В физиологических условиях повышение  $\text{pCO}_2$  в венозной крови стимулирует образование  $\text{HCO}_3^-$  в эритроцитах: под действием фермента карбоангидразы происходит гидратация молекулы  $\text{CO}_2$  с образованием угольной кислоты ( $\text{H}_2\text{CO}_3$ ), сразу же, диссоциируя на ион бикарбоната и ион водорода, накапливающийся ион  $\text{HCO}_3^-$  диффундирует по градиенту концентрации в плазму [3]. В наших исследованиях высокие среднegrupповые значения  $\text{pCO}_2$  наблюдались у пловцов, велосипедистов и дзюдоистов, у которых также отмечены наибольшие показатели  $\text{HCO}_3^-$ .

Содержание углекислого газа в венозной крови отражает интенсивность клеточного метаболизма, поскольку  $\text{CO}_2$  является конечным продуктом окислительного фосфорилирования, а также характеризует интенсивность нагрузок. Циклические же виды спорта, к которым относятся плавание и велоспорт, являются видами спорта с преимущественным проявлением выносливости и аэробным механизмом энергообеспечения, отличаются повторяемостью фаз движений, лежащих в основе каждого цикла, и тесной связанностью цикла с последующим и предыдущим. Во время тренировок у спортсменов расходуется большое количество энергии, сама работа выполняется с высокой интенсивностью, а результат зависит, в первую очередь, от функциональных возможностей сердечно-сосудистой и дыхательной систем, устойчивости организма к гипоксемическим сдвигам. В ходе тренировочного процесса на развитие выносливости возрастает количество митохондрий в клетках мышечных волокон и, следовательно, активность окислительных процессов. Для представителей спортивных единоборств (бокс, фехтование, борьба вольная и греко-римская, дзюдо, тхэквондо, каратэ и др.) характерной чертой при расходовании

энергии является непостоянный характер физических нагрузок, зависящих от конкретных условий соперничества, но достигающих порой также очень высокой интенсивности [23].

Занятия плаванием, в отличие от других циклических видов спорта, происходят в водной среде, которая обладает высокой теплопроводностью и плотностью. В воде организм теряет больше тепла, чем на воздухе при той же температуре, и теплоотдача возрастает с увеличением скорости плавания. Вследствие высокого сопротивления водной среды скорость передвижения в плавании гораздо меньше, чем, например, при беге, и на один метр дистанции расходуется примерно в 4 раза больше энергии, чем при ходьбе с той же скоростью [20, 21]. Возможно, этим и объясняются наибольшие значения показателей ВЕ,  $\text{HCO}_3^-$  и  $\text{tCO}_2$  именно у пловцов (табл. 1), которые характеризуют наибольшую мощность буферных систем организма.

Сложно-координационные виды спорта (прыжки в воду, гимнастика спортивная и художественная и др.) основаны на тончайших элементах движения, что требует значительной выдержки и внимания, а также сочетания динамического режима работы одних мышц со статическими усилиями других [23]. При прыжках в воду энергообеспечение происходит преимущественно анаэробным путем – основным для кратковременных упражнений высокой интенсивности, а именно креатинфосфокиназным (алактатным) механизмом воспроизведения АТФ (ресинтез АТФ за счет перефосфорилирования между креатинфосфатом и АДФ), в ходе которого не образуются продукты, содержащие молочную кислоту и ее соли [11], чем, возможно, и объясняются наименьшие показатели ВЕ у прыгунов в воду. У других представителей этого вида спорта – художественной гимнастики, основные упражнения по своей продолжительности относятся к зоне субмаксимальной мощности с доминированием анаэробного гликолитического механизма энергообеспечения (ресинтез АТФ в процессе анаэробного расщепления гликогена мышц или глюкозы крови с образованием молочной кислоты), а, значит, выполнением большей части работы в условиях значительного кислородного дефицита, что приводит к накоплению большого количества недоокисленных продуктов обмена веществ (молочной кислоты) [6], поэтому у спортсменов наблюдаются большие значения ВЕ (на 48,9%) и  $\text{HCO}_3^-$  (на 9,7%), по сравнению с прыгунами в воду.

Известно, что своевременное устранение кислых метаболитов и устойчивость КОС способствует созданию благоприятных условий для синтети-

ческих процессов, а также для нормального функционирования метаболической системы, которая поддерживается работой печени, почек, желудочно-кишечного тракта, кожи, легких, что является основой для закрепления результатов тренировок, повышения квалификации и достижения высоких спортивных результатов [15, 26]. Процесс распада и синтеза белков, окисления углеводов и липидов, интенсивность окислительно-восстановительных реакций и многие другие процессы зависят от соотношения концентраций ионов  $\text{H}^+$  и  $\text{OH}^-$ . Поэтому нами проведено также исследование различных параметров биохимического гомеостаза.

При изучении содержания минеральных веществ и электролитов (важнейшие составляющие гомеостатического равновесия, в значительной степени определяющие функциональное состояние сердечно-сосудистой, дыхательной, центральной нервной, костно-мышечной систем) было выявлено, что у четырех спортсменов, специализирующихся в плавании, у которых значение рН превышало либо находилось на верхней границе референтных значений, составляя в пределах колебаний 7,47–7,60, наблюдалось увеличение концентрации ионов натрия в 3 из 4 случаев до 154,0–158,0 ммоль $\times$ л $^{-1}$ . Концентрация ионов натрия превышала должные значения также у двух спортсменов, представителей велоспорта и дзюдо, однако значение рН у них соответствовало норме. Гипернатриемия (концентрацию натрия в сыворотке выше 150,0 ммоль $\times$ л $^{-1}$ ), являющуюся одним из признаков метаболического алкалоза, может вызывать длительное потоотделение без соответствующей регидратации (принято считать, что избыток каждых 3,0 ммоль $\times$ л $^{-1}$  натрия в сыворотке сверх 145,0 ммоль $\times$ л $^{-1}$  означает дефицит 1 л внеклеточной воды). Механизмы развития метаболического алкалоза реализуются через изменение активности  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ -АТФазы и, как следствие, метаболизма веществ, содержащих ионы натрия и калия, некоторые из этих обменных процессов контролируются альдостероном: секреция ионов  $\text{H}^+$  и  $\text{K}^+$  эпителием канальцев почек в первичную мочу, реабсорбция  $\text{Na}^+$  из первичной мочи в кровь, накопление в клетках  $\text{H}^+$ , задержка в клетках избытка  $\text{Na}^+$ , гипергидратация клеток (в связи с повышением осмотического давления, обусловленного избытком  $\text{Na}^+$ ) [13, 32]. Уровень магния и фосфора неорганического в сыворотке крови спортсменов находился в пределах нормы (табл. 2).

Среднегрупповые показатели концентрации общего холестерина, триацилглицеролов и глюкозы находились в пределах референтной нормы у всех участников исследования (табл. 3), что свидетельствует о сбалансированности процессов



мобилизации и утилизации гликогена, а также жировых источников энергии в обеспечении мышечной деятельности.

Уровень мочевины превышал  $7,5 \text{ ммоль} \times \text{л}^{-1}$  у спортсменов-мужчин, представителей дзюдо и прыжков воду, среди женщин средние значения этого показателя, превышающие  $5,5 \text{ ммоль} \times \text{л}^{-1}$ , отмечены у всех спортсменов за исключением девушек-гимнасток, что указывает на замедление процессов восстановления [7, 17, 18]. Каких-либо ассоциативных связей этого показателя со значениями показателями КОС не отмечено.

При изучении активности маркерных ферментов высокие показатели выявлены в отношении активности общей КФК (отражает состояние энергообмена в скелетных и сердечной мышцах) у всех участников исследования, что указывает на локальное утомление нервно-мышечного аппарата [18]. При этом соотношение ИГМТ превышает референтное значение у спортсменов-пловцов и указывает на нарушения целостности миоцитов [17], в частности, с формированием синдромов микроповреждения мышц и отсроченной мышечной болезненности. Исследования КОС в плане оценки микротравматизации мышечных клеток выявили субкомпенсированный или компенсированный метаболический ацидоз, степень которого находится в прямой зависимости от указанных изменений [14]. В наших исследованиях у атлетов, специализирующихся в плавании и имеющих высокий ИГМТ, наблюдаются наибольшие значения  $\text{BE}$  и  $\text{HCO}_3^-$  – возможно, для предотвращения закисления внутренней среды. Показатели активности АсАТ и АлАТ (маркеры метаболической функции печени) находились в рамках референтных значений (табл. 4).

Нарушения КОС отражаются и на работе сердечно-сосудистой системы [30]. Так, метаболический ацидоз сопровождается снижением сократительной способности миокарда (ударного и минутного объема крови), снижением чувствительности к действию вазопрессорных и инотропных агентов; легкий респираторный алкалоз – увеличением сердечного выброса; метаболический алкалоз – нарушением ритма сердца [2, 22]. В условиях экспери-

**Таблица 2** – Показатели электролитного и минерального обмена у представителей различных видов спорта ( $\bar{X} \pm S$ )

| Показатель                         | Натрий, $\text{ммоль} \times \text{л}^{-1}$ | Калий, $\text{ммоль} \times \text{л}^{-1}$ | Магний, $\text{ммоль} \times \text{л}^{-1}$ | Фосфор неорганический, $\text{ммоль} \times \text{л}^{-1}$ |
|------------------------------------|---------------------------------------------|--------------------------------------------|---------------------------------------------|------------------------------------------------------------|
| Референтные значения               | 136-145                                     | 3,4-5,6                                    | 0,8-1,0                                     | 1,0-2,0                                                    |
| Сложно-координационные виды спорта |                                             |                                            |                                             |                                                            |
| Художественная гимнастика (n=14)   | 141,8 $\pm$ 2,9                             | 4,3 $\pm$ 0,2                              | 0,9 $\pm$ 0,04                              | 1,2 $\pm$ 0,28                                             |
| Прыжки в воду (n=12)               | 143,3 $\pm$ 2,4                             | 4,2 $\pm$ 0,3                              | 1,0 $\pm$ 0,05                              | 1,2 $\pm$ 0,24                                             |
| Циклические виды спорта            |                                             |                                            |                                             |                                                            |
| Гребля на байдарках и каноэ (n=18) | 143,7 $\pm$ 3,8                             | 4,6 $\pm$ 0,2                              | 0,9 $\pm$ 0,1                               | 1,0 $\pm$ 0,27                                             |
| Плавание (n=12)                    | 145,8 $\pm$ 5,5                             | 4,8 $\pm$ 0,3                              | 1,0 $\pm$ 0,1                               | 1,3 $\pm$ 0,31                                             |
| Велоспорт (n=12)                   | 143,0 $\pm$ 2,4                             | 4,6 $\pm$ 0,4                              | 1,0 $\pm$ 0,2                               | 1,3 $\pm$ 0,19                                             |
| Единоборства                       |                                             |                                            |                                             |                                                            |
| Дзюдо (n=10)                       | 144,8 $\pm$ 3,1                             | 4,4 $\pm$ 0,2                              | 0,9 $\pm$ 0,1                               | 1,3 $\pm$ 0,25                                             |

**Таблица 3** – Некоторые показатели биохимического гомеостаза у представителей различных видов спорта ( $\bar{X} \pm S$ )

| Показатель                         | Глюкоза, $\text{ммоль} \times \text{л}^{-1}$ | Холестерин общий, $\text{ммоль} \times \text{л}^{-1}$ | Триглицериды, $\text{ммоль} \times \text{л}^{-1}$ | Мочевина, $\text{ммоль} \times \text{л}^{-1}$ |
|------------------------------------|----------------------------------------------|-------------------------------------------------------|---------------------------------------------------|-----------------------------------------------|
| Референтные значения               | 4,2-6,4                                      | 3,0-6,2                                               | 0,55-1,65                                         | 2,0-8,8                                       |
| Сложно-координационные виды спорта |                                              |                                                       |                                                   |                                               |
| Художественная гимнастика (n=14)   | 4,82 $\pm$ 0,3                               | 3,87 $\pm$ 1,2                                        | 0,90 $\pm$ 0,5                                    | 5,5 $\pm$ 1,4                                 |
| Прыжки в воду (n=12)               | 4,60 $\pm$ 0,5                               | 4,90 $\pm$ 1,3                                        | 1,00 $\pm$ 0,3                                    | 8,4 $\pm$ 2,8                                 |
| Циклические виды спорта            |                                              |                                                       |                                                   |                                               |
| Гребля на байдарках и каноэ (n=18) | 4,90 $\pm$ 0,7                               | 3,80 $\pm$ 0,8                                        | 0,93 $\pm$ 0,4                                    | 7,04 $\pm$ 1,6                                |
| Плавание (n=12)                    | 4,7 $\pm$ 0,4                                | 3,9 $\pm$ 0,8                                         | 1,00 $\pm$ 0,5                                    | 6,9 $\pm$ 1,3                                 |
| Велоспорт (n=12)                   | 5,2 $\pm$ 0,3                                | 3,76 $\pm$ 0,9                                        | 0,85 $\pm$ 0,4                                    | 6,6 $\pm$ 1,8                                 |
| Единоборства                       |                                              |                                                       |                                                   |                                               |
| Дзюдо (n=10)                       | 5,2 $\pm$ 0,3                                | 3,8 $\pm$ 0,9                                         | 0,85 $\pm$ 0,4                                    | 7,2 $\pm$ 1,5                                 |

мента при моделировании метаболического ацидоза и алкалоза у животных отмечены изменения таких показателей как артериальное давление, частота сердечных сокращений, частота дыхания [8]. В наших исследованиях при изучении показателей электрокардиографии отмечен один случай с миграцией суправентрикулярного водителя ритма (является разновидностью аритмий), который связан с нарушением автоматизма синусового узла у одного пловца с уровнем pH – 7,47. Однако необходимо отметить, что данный вид аритмии у

спортсменів, согласно Сметл-ским критериям, является частью физиологического спортивного сердца [29], и частота встречаемости данных изменений на ЭКГ у спортсменов слишком мала, чтобы говорить о нарушении ритма сердца вследствие увеличения pH. Также у трех спортсменов, специализирующихся в плавании, выявлена выразительная брадикардия (менее 45 уд·мин<sup>-1</sup>), укорочение интервала PQ относительно ЧСС, что требует контроля состояния в динамике; при этом значения pH были в рамках референтных границ. У всех остальных участников исследования электрокардиограммы были без патологий (43,2 %) и соответствовали спортивной норме (синдром ранней реполяризации желудочков – 33,7 %, замедление проведения по правой ножке пучка Гиса – 21,6 %).

**Выводы.** Установлены определенные закономерности изменений состояния параметров КОС крови, характерные для определенного вида спорта. Так, у атлетов, специализирующихся в художественной гимнастике, гребле на байдарках и каноэ, плавании, велоспорте и дзюдо, в состоянии покоя отмечен респираторный ацидоз, компенсированный метаболическим алкалозом. Однако у подавляющего большинства спортсменов значения pH находились в пределах референтных значений, что позволяет считать сдвиги КОС компенсированными и рассматривать их как адаптивные изменения в условиях напряженной мышечной деятельности. Отмечена ассоциация значений BE и HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> с высоким ИПМТ у спортсменов, специализирующихся в плавании. Полученные данные могут быть использованы при планировании профилактиче-

**Таблица 4** – Показатели активности ферментов сыворотки крови у представителей различных видов спорта ( $\bar{X} \pm S$ )

| Показатель                         | АсАТ,<br>Ед×л <sup>-1</sup> | АлАТ,<br>Ед×л <sup>-1</sup> | КФК,<br>Ед×л <sup>-1</sup> | КФК/АсАТ,<br>усл.ед. |
|------------------------------------|-----------------------------|-----------------------------|----------------------------|----------------------|
| Референтные значения               | до 37                       | до 42                       | 24-190                     | до 10                |
| Сложно-координационные виды спорта |                             |                             |                            |                      |
| Художественная гимнастика (n=14)   | 27,1±2,9                    | 17,3±3,7                    | 159,5<br>(62,3 : 260,3)    | 5,9±2,6              |
| Прыжки в воду (n=12)               | 34,3±8,3                    | 23,5±8,0                    | 244,2<br>(67,2 : 330,8)    | 6,7±5,4              |
| Циклические виды спорта            |                             |                             |                            |                      |
| Гребля на байдарках и каноэ (n=18) | 40,7<br>(27,7 : 70,0)       | 34,8<br>(17,1 : 74,0)       | 397,9<br>(214,0 : 748,5)   | 9,3±1,3              |
| Плавание (n=12)                    | 24,4±9,8                    | 39,2<br>(26,0 : 69,7)       | 410,1<br>(192,6 : 821,4)   | 10,3±4,5             |
| Велоспорт (n=12)                   | 40,6±7,3                    | 30,9<br>(16,7 : 75,7)       | 308,6<br>(193,1 : 534,4)   | 7,6±2,6              |
| Единоборства                       |                             |                             |                            |                      |
| Дзюдо (n=10)                       | 30,8±5,0                    | 26,2±5,2                    | 293,1<br>(217,5 : 356,4)   | 9,4±0,4              |

ских мероприятий, поскольку при недостаточном развитии или снижении щелочной емкости крови, механизмов почечной и легочной компенсации может происходить более раннее прекращение работы, связанное, прежде всего, со снижением интенсивности энергообразующих процессов, а в дальнейшем – развитие состояний перетренированности и утомления, что отрицательно скажется на функциональном состоянии организма [26], для индивидуального построения тренировочного процесса с целью развития буферных резервов крови, а также для своевременной диагностики нарушений КОС в организме.

**Перспективы дальнейших исследований** заключаются в изучении взаимосвязи показателей КОС с параметрами иммунного и гормонального гомеостаза спортсменов в состоянии покоя и в динамике тренировочного процесса.

## References

1. Abramochkina ND, Solov'ev VB, Gengin MT, et al. Kislотно-основные показатели крови спортсменов различных квалификационных групп в норме и при физической нагрузке. *Vestnik Penzenskogo gosudarstvennogo universiteta*. 2015; 4 (12): 85–90. [Russian]
2. Ado AD, Ado MA, Pyckij VI, Porjadin GV, Vladimirov JuA. *Patologicheskaja fiziologija*. M: Triada-H; 2000. 607 p. [Russian]
3. Bykov EV. *Fiziologija fizicheskogo vospitaniya i sporta: uchebnoe posobie*. Cheljabinsk: Izd-vo JuUrGU; 2007. 131 p. [Russian]
4. Bukova LM, Krovjakov VF. Issledovanie vlijaniya parametrov funkcional'nogo sostojaniya organizma na jeffektivnost' igrovogo vzaimodejstviya junyh basketbolistok. *Uchenye zapiski Tavricheskogo nacional'nogo universiteta im. V.I. Vernadskogo serija «Biologija»*. 2013; 16(55): 28–31. [Russian]
5. Volkov NI, Nesen EN, Osipenko AA, Korsun SN. *Biohimija myshechnoj dejatel'nosti*. K: Olimpijskaja Literatura; 2000. 503 p. [Russian]

6. Gorbaneva EP, Lagutina MV. *Fiziologicheskie osnovy slozhnokoordinatsionnykh vidov sporta: uchebno-metodicheskoe posobie*. Volgograd: FGBOU VPO «VGAFK»; 2012. 76 p. [Russian]
7. Gunina LM, Vinnichuk JuD, Nosach E.V. *Biohimicheskie markery utomleniya pri fizicheskoy nagruzke: metod rekomendatsii*. K: Olimpijskaja Literatura; 2013. 36 p. [Russian]
8. Drandrov GL, Kuprijanov SV. Sistemno-funkcional'naja diagnostika sdvigov kislotno-osnovnogo sostojanija, ee klinicheskoe ispol'zovanie. *Jelektronnyj sbornik nauchnykh trudov "Zdorov'e i obrazovanie v XXI Veke"*. 2011; 13(10): 493–4. [Russian]
9. Kalinin MV. Problema gomeostaza v sporte: kislotno-osnovnoe sostojanie krovi pri adaptatsii k myshechnoj dejatel'nosti. *Teorija i praktika fizicheskoy kul'tury*. 1996; 1996: 20–4. [Russian]
10. Kulinenkov DO, Kulinenkov OS. *Spravochnik po farmakologii sporta. Lekarstvennye preparaty sporta: spravocnoe posobie 4-e izd, pererab i dop*. M: Sovetskij sport; 2012. 464 p. [Russian]
11. Landyr' AP, Achkasov EE. *Monitoring chastoty serdechnykh sokrashhenij v upravlenii trenirovochnykh processov v fizicheskoy kul'ture i sporte*. M: Sport; 2018. 240 p. [Russian]
12. Litvickij PF. Narushenija kislotno-osnovnogo sostojanija. *Voprosy sovremennoj pediatrii*. 2011; 10(1): 83–92. [Russian]
13. Litvickij PF. Narushenija kislotno-osnovnogo sostojanija. *Voprosy sovremennoj pediatrii*. 2011; 10(2): 28–39. [Russian]
14. Matishev AA, Makarova GA, Loktev SA, Chernuha SM. *Fakty riska i mery profilaktiki travmatizatsii oporno-dvigatel'nogo apparata u junyh legkoatletov*. M: Sport; 2018. 128 p. [Russian]
15. *Medicinskaja reabilitacija: uchebnik dlja studentov i vrachej*. Pod obshh red Sokruta VN, Jabluchanskogo NI. Slavjansk: «Vash imidzh»; 2015. 576 p. [Russian]
16. Morrison VV, Chesnokova NP, Bizenkova M.N. Kislotno-osnovnoe sostojanie. Tipovye narushenija kislotno-osnovnogo sostojanija (lekcija 2). *Mezhdunarodnyj zhurnal prikladnykh i fundamental'nykh issledovanij*. 2015; 3: 273–8. [Russian]
17. Nikulin BA, Rodionova II. *Biohimicheskij kontrol' v sporte: nauch-metod posobie*. M: Sovetskij sport; 2011. 232 p. [Russian]
18. Nehjadovich AI, Nehaj EV, Asipovskaja TS. *Avtomatizirovannaja sistema «Biohim-jekspert» kak unificirovannyj metod biohimicheskoy ocenki fizicheskoy i funkcional'noj podgotovlennosti sportsmenov vysokoj kvalifikatsii: prakticheskoe posobie*. Minsk: RNPС sporta; 2016. 64 p. [Russian]
19. Petrushova OP, Mikuljak NI. Kislotno-osnovnoe ravnovesie krovi sportsmenov. *Biomedicinskaja himija*. 2014; 60(5): 591–5. [Russian] doi: 10.18097/pbmc20146005591
20. Solomina TV. *Biohimija obmennykh processov. Uchebnoe posobie dlja studentov institutov i fakul'tetov fizicheskoy kul'tury*. Cheljabinsk; 1999. 132 p. [Russian]
21. Stadzher DzhM, Kojl MA. Jenergeticheskoe obespechenie dvigatel'noj aktivnosti plovcov. *Sportivna medicina*. 2005; 2: 22–40. [Russian]
22. Tepaev RF, Lastovka VA, Pytal' AV, Savluk JuV. Metabolicheskij acidoz: diagnostika i lechenie. *Pediatricheskaja farmakologija*. 2016; 13(4): 384–9. [Russian] doi: 10.15690/pf.v13i4.1612
23. Fudin NA, Es'kov VM, Filatova OE, et al. Vlijanie razlichnykh vidov sporta na dejatel'nost' funkcional'nykh sistem organizma cheloveka. *Vestnik novykh medicinskih tehnologij. Jelektronnoe izdanie*. 2015; 1: Publikacija 2-1. [Internet]. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2015-1/5063.pdf> [Russian]
24. Fundin NA, Hadarcev AA, Orlov VA. *Mediko-biologicheskie tehnologii v fizicheskoy kul'ture i sporte*. M: Sport, Chelovek; 2018. 320 p. [Russian]
25. Chernec MI, Potapov AV. Vlijanie nyrjanija v dlinu s zaderzhkoj dyhanija na kislotno-osnovnoe sostojanie krovi. *Voенно-медицинский журнал*. 1998; 8: 53–4. [Russian]
26. Jakovlev NN. *Biohimija sporta*. M: Fizkul'tura i sport; 1974. 288 p. [Russian]
27. Applegate C, Mueller M, Zuniga K. Influence of dietary acid load on exercise performance. *International journal of sport nutrition and exercise metabolism*. 2017; 27(3): 213–9. PMID:28050921. doi: 10.1123/ijsem.2016-0186
28. Corrado D, Calore C, Zorzi A, Migliore F. Improving the interpretation of the athlete's electrocardiogram. *Eur Heart J*. 2013; 34(47): 3606–9. PMID: 24179074. doi: 10.1093/eurheartj/ehd458
29. Drezner J, Ackerman M, Anderson J, Ashley E, Asplund CA, Baggish AL, et al. Electrocardiographic interpretation in athletes: the 'Seattle Criteria'. *British journal of sports medicine*. 2013; 47(3): 122–4. PMID: 23303758. doi: 10.1136/bjsports-2012-092067
30. Frangiosa A, De Santo L, Anastasio P, De Santo NG. Acid-base balance in heart failure. *Journal of Nephrology*. 2006; 19(Suppl 9): S115-20. PMID: 16736434
31. Hochachka PW. *Biochemical adaptation – mechanism and process in physiological evolution*. New York: Oxford University Press; 2001; 65 p.
32. Khanna A, Kurtzman N. Metabolic alkalosis. *Journal of Nephrology*. 2006; 19(Suppl 9): S86–96. PMID: 16736446
33. Medbø JL, Sejersted OM. Acid-base and electrolyte balance after exhausting exercise in endurance-trained and sprint-trained subjects. *Acta Physiologica Scandinavica*. 1985; 125(1): 97–109. PMID: 4050490. DOI: 10.1111/j.1748-1716.1985.tb07696.x

34. Russell M, Kingsley M. Changes in acid-base balance during simulated soccer match play. *Journal of Strength and Conditioning Research*. 2012; 26(9): 2593–9. PMID: 22067253. doi: 10.1519/JSC.0b013e31823f284e
35. Sharma S, Drezner J, Baggish A, Papadakis M, Wilson MG, Prutkin JM, et al. International recommendations for electrocardiographic interpretation in athletes. *European Heart Journal*. 2018; 36(16): 1466–80. PMID: 28329355. doi: 10.1093/eurheartj/ehw631
36. Siegler JC, McNaughton LR, Midgley AW, Keatley S, Hillman A. Metabolic alkalosis, recovery and sprint performance. *International journal of sports medicine*. 2010; 31(11): 797–802. PMID: 20703975. doi: 10.1055/s-0030-1261943
37. Thomas C, Delfour-Peyrethon R, Bishop D, Perrey S, Leprêtre PM, Dorel S, et al. Effects of pre-exercise alkalosis on the decrease in VO<sub>2</sub> at the end of all-out exercise. *European Journal of Applied Physiology*. 2016; 116(1): 85–95. PMID: 26297325. doi: 10.1007/s00421-015-3239-0
38. Wasserman K, Stringer W, Casaburi R, Koike A, Cooper CB. Determination of the anaerobic threshold by gas exchange: biochemical considerations, methodology and physiological effects. *Zeitschrift für Kardiologie*. 1994; 83 (Suppl 3): 1–12. PMID: 7941654
39. Zabala M, Peinado A, Calderón F, Sampedro J, Castillo MJ, Benito PJ. Bicarbonate ingestion has no ergogenic effect on consecutive all out sprint tests in BMX elite cyclists. *European Journal of Applied Physiology*. 2011; 111(12): 3127–34. PMID: 21465247. doi: 10.1007/s00421-011-1938-8

УДК 796.015.612.04

# **ПОКАЗНИКИ КИСЛОТНО-ОСНОВНОГО СТАНУ КРОВІ ПРЕДСТАВНИКІВ РІЗНИХ ВИДІВ СПОРТУ**

**Вінничук Ю. Д., Безугла В. В.**

**Резюме.** Показники кислотно-основного стану – одні з самих виразних, жорстко гомеостазованих параметрів внутрішнього середовища організму, і їх зміни при м'язовій діяльності дозволяють судити про метаболічну відповідь організму, а також являються об'єктивними критеріями фізичної та функціональної підготовленості спортсмена. У представників єдиноборств, циклічних та складно-координаційних видів спорту в стані спокою вивчено показники кислотно-основного стану крові (рН, ступінь насичення крові киснем (рО<sub>2</sub>) та вуглекислим газом (рСО<sub>2</sub>), надлишок/дефіцит буферних основ (BE), концентрація бікарбонату (НСО<sub>3</sub><sup>-</sup>), загальний бікарбонат (tСО<sub>2</sub>)), а також їх взаємозв'язок з параметрами біохімічного гомеостазу (регулятори метаболізму, показники білкового, вуглеводного, ліпідного, мінерального обміну) та станом серцево-судинної системи. Показано, що середньогрупові показники рН венозної крові 95,2 % обстежених спортсменів знаходились в рамках референтних значень. У спортсменів, які спеціалізуються в художній гімнастиці, веслуванні на байдарках і каное, плаванні, велосипедному спорті і дзюдо, виявлено зміни, характерні для респіраторного ацидозу, компенсованого метаболічним алкалозом (- НСО<sub>3</sub><sup>-</sup>, - BE). Найбільші значення середньо-групових показників BE, НСО<sub>3</sub><sup>-</sup>, tСО<sub>2</sub> відзначені у плавців (14,12±4,78 ммоль·л<sup>-1</sup>, 41,48±4,72 ммоль·л<sup>-1</sup>, 43,27±3,84 ммоль·л<sup>-1</sup>) і велосипедистів (9,28±1,92 ммоль·л<sup>-1</sup>, 36,74±1,81 ммоль·л<sup>-1</sup>, 38,55±1,84 ммоль·л<sup>-1</sup> відповідно), що свідчить про високу потужність буферних систем організму. Відзначена асоціація значень BE і НСО<sub>3</sub><sup>-</sup> з індексом пошкодження м'язової тканини у спортсменів, що спеціалізуються в плаванні. Отримані дані можуть використовуватись при плануванні профілактичних міроприємств, для індивідуальної побудови тренувального процесу з метою розвитку буферних резервів крові, а також для своєчасної діагностики порушень кислотно-основного стану в організмі спортсмена.

**Ключові слова:** спорт, кислотно-основний стан, біохімічний гомеостаз, електрокардіографія.

UDC 796.015.612.04

# **Indicators of the Acid-Basic Condition of the Blood at the Representatives of Different Types of Sport Vinnichuk Yu. D., Bezuglaya V. V.**

**Abstract.** It is really important to control the parameters of the blood acid-base balance in the practice of sports. Changes in the blood acid-base balance during training loads allowed considering the metabolic response and the adaptive capabilities of the body. Information about these indicators in terms of muscular activity is well studied, but their condition with muscular rest (pre-exercise) is still the subject for discussion.

*The purpose of this study* was to investigate the blood acid-base balance parameters, as well as relationship with the biochemical homeostasis parameters and the state of the cardiovascular system in athletes of various sports before exercise.

*Material and methods.* The study involved of 78 skilled athletes, members of national teams of Ukraine (cyclic sports (n=42) – cycle racing, canoeing, swimming; difficult coordination sports (n=26) – rhythmic gymnastics,



diving; martial arts (n=10) – judo). All athletes were after twenty-four hours of relaxation, without diseases and traumas. The study of indicators of the venous blood acid-base status (pH, carbon dioxide pressure (pCO<sub>2</sub>), oxygen pressure (pO<sub>2</sub>), bicarbonate concentration (HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>), base excess (BE), and the total bicarbonate (tCO<sub>2</sub>) was carried on blood gas and electrolyte analyzer «Osmetech OPTI CCA» (Human Ltd., Germany). Electrocardiographic study was performed using the multifunctional diagnostic complex «CardioPlus» (Metekol, Ukraine). The biochemical markers (indicators of lipid, carbohydrate, protein and mineral metabolism, metabolic regulators) were studied on the semiautomatic biochemical analyzer «HUMALYZER 3000» (Human Ltd., Germany).

**Results and discussion.** The average group pH of venous blood 95.2% of athletes were within reference values. The athletes who specialize in rhythmic gymnastics, rowing and canoeing, swimming, cycling and judo showed changes in blood acid-base balance characteristic of pre-exercise respiratory acidosis, offset by metabolic alkalosis (- HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>, - BE). The highest values of the average group BE, HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>, tCO<sub>2</sub> noted in swimmers (14.12±4.78 mmol×l<sup>-1</sup>, (41.48±4.72 mmol×l<sup>-1</sup>, 43.27±3.84 mmol×l<sup>-1</sup>) and cycle racing (9.28±1.92 mmol×l<sup>-1</sup>, 36.74±1.81 mmol×l<sup>-1</sup>, 38.55±1.84 mmol×l<sup>-1</sup>, respectively), which indicate the high power of the body buffer systems. None of the athlete showed pre-training metabolic acidosis, which was considered an early sign of fatigue. The association of BE and HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> values with the muscle damage (microtrauma muscles) in swimming athletes, was also observed.

**Conclusions.** Results of this study can be used in the planning preventative measures, the formation of individual training process, the early diagnosis of the acid-base balance disturbance in the sports organism.

**Keywords:** sport, acid-base balance, biochemical homeostasis, electrocardiography.

*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 11.06.2019 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

## ТЕОРЕТИКО-МЕТОДИЧНІ АСПЕКТИ ФІЗИЧНОГО ВИХОВАННЯ І СПОРТУ

DOI: 10.26693/jmbs04.05.376

УДК 796.015.62

Дубачинський О. В.

### ОСОБЛИВОСТІ ЗМІНИ МОРФОМЕТРИЧНИХ ПАРАМЕТРІВ ТІЛА У ЧОЛОВІКІВ В ПРОЦЕСІ ЗАНЯТЬ ФІТНЕСОМ З ВИКОРИСТАННЯМ РІЗНИХ ЧАСОВИХ ПОКАЗНИКІВ М'ЯЗОВОЇ ДІЯЛЬНОСТІ

Чорноморський національний університет імені Петра Могили,  
Миколаїв, Україна

du\_ban@ukr.net

У роботі представлено результати дослідження щодо вивчення особливостей зміни обхватних розмірів тіла у чоловіків 18–20 років в процесі занять силовим фітнесом протягом одного мезоциклу в умовах використання різних за часовими показниками м'язової діяльності режимів навантаження.

У процесі дослідження учасники (50 чоловіків) були розділені на 2 дослідні групи (контрольну та основну). Так, представники контрольної групи використовували в процесі занять загальноприйнятій в силовому фітнесі режим навантажень великого обсягу роботи та низької інтенсивності ( $R_a=0,53$ ). Чоловіки основної групи в процесі тренувань використовували розроблений нами експериментальний режим навантажень малого обсягу роботи та високої інтенсивності ( $R_a=0,72$ ). Зменшення тривалості періодів відновлення між сетами на 30%, порівняно з загальноприйнятим показником в силовому фітнесі, збільшенням тривалості виконання концентричної та ексцентричної фаз руху майже в двічі, на тлі зниження кількості повторень в окремому сеті майже на 50 %, суттєво вплинуло на тривалість напруженої м'язової діяльності в окремому сеті, величину показників робочої маси обтяження та обсягу навантаження в робочому сеті.

Досліджуючи особливості зміни середньогрупових параметрів обхватних розмірів тіла обстеженого контингенту протягом 3 місяців занять сило-

вим фітнесом в умовах застосування різних за обсягом та інтенсивністю режимів навантажень було виявлено суттєву відмінність між результатами.

Встановлено, що у представників основної групи, які в процесі занять використовували досить короткочасні (близько 40 с) та одночасно незвичайні для силового фітнесу інтервали відпочинку між сетами, що вплинуло на режим м'язової діяльності та зміну показників обсягу та інтенсивності, сприяло більш вираженому зростанню середньогрупових обхватних розмірів тіла майже на 2,5 рази, порівняно з результатами фіксованими у чоловіків контрольної групи.

Виявлено, що найбільше підвищення досліджуваних показників на 7,5%  $p<0,05$  порівняно з вихідними фіксовано під час контролю за динамікою обхватних розмірів плеча у представників основної групи після перших 1,5 місяців використання в процесі занять режиму навантажень високої інтенсивності ( $R_a=0,72$ ). При цьому, контролюючи зміну параметрів обхватних розмірів стегна серед представників контрольної групи протягом останніх 1,5 місяців досліджень, не було виявлено навіть позитивної тенденції. Відповідні зміни вказують на те, що незалежно від особливостей програм занять та режимів тренувального навантаження, найбільш виражені адаптаційні зміни в організмі чоловіків 18–20 років в умовах занять силовим фітнесом тривають не більше 45 діб. Даний факт вказує на

необхідність постійної зміни величини показників навантаження.

Таким чином, встановлено, що саме використання в процесі занять силовим фітнесом експериментального режиму навантажень сприяє більш вираженим адаптаційним змінам в організмі представників основної групи за рахунок зростання м'язової маси тіла і відповідно її обхватних розмірів.

**Ключові слова:** режим навантаження, інтервал відпочинку між сетами, ексцентрична фаза руху, силовий фітнес, обхватні розміри тіла, адаптаційні зміни.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Стаття є фрагментом планової наукової роботи «Розробка та реалізація інноваційних технологій і корекція функціонального стану людини при фізичних навантаженнях в спорті та реабілітації», № державної реєстрації 0117U007145.

**Вступ.** Популяризація здорового способу життя, широкий віковий діапазон контингенту який в змозі займатися, індивідуалізація тренувального процесу з урахуванням функціональних можливостей організму кожного, комфортні та одночасно обладнанні новітніми технічними розробками тренажерні зали, комплексний підхід пов'язаний з сучасними технологіями контролю та відновлення організму після фізичних навантажень, дозволили напрямку фітнес-індустрії стати однією з найбільш розповсюджених в світі систем рухової активності [3, 5, 9, 12].

Розробці програм тренувальних занять з використанням певної варіативності компонентів навантаження, комбінація яких дозволить максимально оптимізувати рівень показників обсягу та інтенсивності тренувальної діяльності, а також ефективно впливати на процес підвищення адаптаційних можливостей організму чоловіків в умовах занять силовим фітнесом активно приділяють увагу провідні фахівці з бодібілдингу, пауерліфтингу та інших різновидів рухової активності силової спрямованості [1, 2, 8, 14].

Використання неадекватних (переважно надмірних) тренувальних навантажень функціональним можливостям людини, що вимагає від організму додаткового залучення резервів та активізацію компенсаторних реакцій, не лише в змозі знизити рівень резистентності організму до стресових чинників та розвинути процеси дезадаптації, а також негативно впливають на стан імунної та репродуктивної систем [7, 9]. Відповідні процеси «негативної перехресної адаптації» вимагають від дослідних розробки безпечних для організму та одночасно ефективних режимів тренувальних навантажень направлених саме на підвищення функціо-

нальних можливостей організму залежно від напрямку м'язової діяльності [5, 17].

Поглиблено вивчаючи результати сучасних комплексних інтегральних експериментальних досліджень представлених в науковій літературі стає зрозумілим, що незважаючи на широке розповсюдження використання нових програм тренувальних занять [1, 2, 16] для удосконалення тренувального процесу в силову фітнесі, ряд науковців [2, 3, 8, 9, 15] приділяють увагу саме розробці режимів силових навантажень, структура яких більш чітко враховує індивідуальні особливості організму людини та її первинний рівень адаптації до відповідного стресового подразника фізичного характеру.

Незважаючи на широку популяризацію занять фітнесом, в сучасній науково-методичній літературі не представлено результатів досліджень стосовно ефективності використання різних за величиною часових показників м'язової діяльності (тривалість відпочинку між сетами та час м'язового напруження в окремому сеті, тривалість концентричної та ексцентричної фаз руху). Також, майже відсутні результати щодо впливу даних показників на характер зміни величини інтенсивності і обсягу фізичних навантажень, а також динаміку морфометричних показників тіла, які відображають ефективність процесів адаптації організму до умов силового фітнесу.

**Метою дослідження** стало визначення ефективності впливу різних режимів тренувальних навантажень на розвиток морфометричних показників тіла чоловіків в процесі занять силовим фітнесом.

**Матеріал, методи та організація дослідження.** Обстежено 50 фізично здорових, нетренованих юнаків віком  $20 \pm 1,1$  років, які за своїм рівнем фізичного здоров'я не мали протипоказань занять силовим фітнесом. З даного контингенту було сформовано 2 дослідні групи: контрольна та основна.

Представники обох обстежених груп використовували протягом 3 місяців досліджень однакові за структурою, кількістю, варіативністю застосування фізичних вправ програми тренувальних занять. Водночас, режими тренувальних навантажень суттєво відрізнялись один від одного. Так, учасники контрольної групи використовували загальнонавчальний (великою кількістю тренерів та фахівців з бодібілдингу, пауерліфтингу та атлетизму) в силовому фітнесі режим навантажень низької інтенсивності та великого обсягу роботи ( $R_a=0,53$ ) (табл. 1).

Чоловіки основної групи в процесі тренувань використовували розроблений нами експериментальний режим навантажень малого обсягу роботи та високої інтенсивності ( $R_a=0,72$ ). Основна відмінність полягала в зменшенні тривалості періодів відновлення між сетами на 30%, порівняно з загальноприйнятим показником в силовому фітнесі,

**Таблиця 1** – Особливості структури тренувальних режимів навантажень, які використовували учасники дослідних груп в процесі занять силовим фітнесом

| Показники тренувального навантаження                    | Режими силових навантажень                                                                           |                                                      |
|---------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------|
|                                                         | Загальновизначений в силовому фітнесі                                                                | Експериментальний                                    |
| Амплітуда виконання вправи, %:                          | Повна (100%) з фіксацією снаряда в піковій точці                                                     | Часткова (90% від максимальної)                      |
| Умовний коефіцієнт амплітуди руху (Q)                   | 1                                                                                                    | 0,8                                                  |
| Тривалість фаз руху                                     | Концентрична фаза – 2 с;<br>Ексцентрична фаза – 3 с.<br>Фіксація маси снаряда в піковій точці – 1 с. | Концентрична фаза – 3 с;<br>Ексцентрична фаза – 6 с. |
| Тривалість виконання одного повторення (t, с)           | 6                                                                                                    | 9                                                    |
| Тривалість відпочинку між сетами, с                     | 60-70                                                                                                | 40-45                                                |
| Кількість повторень в окремому сеті                     | 8-10                                                                                                 | 4-5                                                  |
| Максимальна тривалість роботи в окремому сеті (Tmax, с) | 48-60                                                                                                | 36-45                                                |
| Робоча маса снаряду (m), % від максимальної (1ПМ)       | 63-68                                                                                                | 72-74                                                |
| Коефіцієнт навантаження (Ra)                            | 0,53                                                                                                 | 0,72                                                 |
| Рівень інтенсивності та обсягу навантажень              | Низької інтенсивності та великого обсягу                                                             | Високої інтенсивності та малого обсягу               |
| Тривалість тренувального заняття, хв.                   | 30-35                                                                                                | 30-35                                                |

збільшенням тривалості виконання концентричної та ексцентричної фаз руху майже в двічі, на тлі зниження кількості повторень в окремому сеті майже на 50%, що суттєво вплинуло на тривалість напруженої м'язової діяльності в окремому сеті, величину показників робочої маси обтяження та обсягу навантаження в робочому сеті.

Тренувальні вправи виконувались зі штангою, гантелями та на тренажерах дотримуючись визначеної нами техніки. Тривалість одного тренувального заняття становила не більше 40 хв не залежно особливостей м'язової діяльності. Тренування повторювались з періодичністю 3 заняття на тиждень.

Всі особи, які брали участь у дослідженнях, попередньо пройшли повний медичний огляд і комплексний лабораторний контроль (9 показників), за результатами яких не мали медичних протипоказань.

За допомогою методу контрольного антропометрії [9] визначали обхватні розміри тіла, параметри яких використовували, як допоміжний критерій оцінки особливостей адаптаційних змін в організмі обстеженого контингенту. Так, показники обхватних розмірів тіла (плеча, грудної клітки, стегна) досліджували протягом 3 місяців з інтервалом контролю через кожних 45 діб.

Статистична обробка результатів дослідження проводилась з використанням пакету статистичних програм IBM \*SPSS\* Statistics 22. Визначали середнє арифметичне та похибку середнього. Для перевірки достовірності різниці використовували непараметричні критерії (критерій Вілкоксона).

**Результати дослідження.** Результати дослідження динаміки параметрів обхватних розмірів плеча учасників обох груп, які виявлені протягом 3 місяців застосування різних режимів тренувального навантаження, графічно представлено на **рис. 1**.

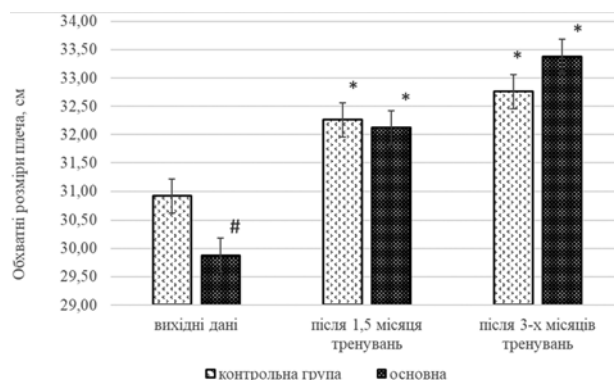


**Рис. 1.** Динаміка обхватних розмірів плеча у обстежених груп чоловіків в процесі занять силовим фітнесом, n=50

**Примітки:** \* –  $p < 0,05$ , порівняно з попередніми показниками; # –  $p < 0,05$ , порівняно з показниками фіксованими в іншій групі чоловіків.

Так, на початку дослідження було встановлено, що вихідні значення параметрів обхватних розмірів плеча представників контрольної групи, фіксованих до початку застосування запропонованих нами режимів тренувальних навантажень, на 3,5% ( $p < 0,05$ ) вищі за рівень показника виявлено у осіб основної групи. Можна припустити, що дана відмінність пов'язана не з рівнем тренуваності представників контрольної групи, а з антропометричними особливостями їх тілобудови.

Аналіз отриманих результатів свідчить про те, що параметри обхватних розмірів плеча, які були



виявлені протягом 3 місяців у чоловіків контрольної групи, зросли в середньому на 5,9% ( $p < 0,05$ ) порівняно з вихідними даними. Однак, даний показник, фіксований у представників основної групи, демонструє зростання на 7,5% ( $p < 0,05$ ), але лише за перших 1,5 місяця використання в процесі занять силовим фітнесом експериментального режиму тренувальних навантажень. Даний факт свідчить про те, що незважаючи на високий рівень інтенсивності навантажень та малий обсяг роботи, викликаний саме зменшенням тривалості відпочинку між сетами та часу м'язового напруження до повної втоми, темпи зростання м'язової маси тіла та відповідно і обхватних розмірів плеча більш виражені саме серед представників основної групи.

На рис. 2 графічно представлені результати динаміки параметрів обхватних розмірів грудної клітки учасників обох груп, фіксовані протягом 3 місяців дослідження.

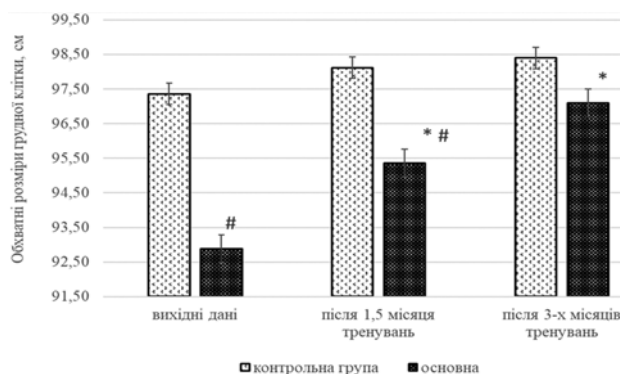


**Рис. 2.** Динаміка обхватних розмірів грудної клітки у обстежених груп чоловіків в процесі занять силовим фітнесом,  $n=50$

**Примітки:** \* –  $p < 0,05$ , порівняно з попередніми показниками; # –  $p < 0,05$ , порівняно з показниками фіксованими в іншій групі чоловіків.

Результати первинного контролю виявлені на початку дослідження свідчать про те, що вихідні параметри обхватних розмірів грудної клітки у представників контрольної групи на 4,6% ( $p < 0,05$ ) вищі порівняно з даними фіксованими у чоловіків основної групи. Даний факт підтверджує наше припущення, що незважаючи на майже ідентичні параметри розвитку максимальної сили між групами, параметри морфометричних показників все ж таки суттєво відрізняються один від одного.

Аналіз отриманих результатів свідчить про те, що параметри обхватних розмірів грудної клітки, які були виявлені протягом 3 місяців у чоловіків контрольної групи майже не відрізняються від вихідних даних. При цьому, за аналогічний період часу контрольований морфометричний показник фіксований серед представників основної групи,

демонструє зростання на 4,5% ( $p < 0,05$ ) порівняно з вихідними даними. Враховуючи відповідні зміни можна зробити припущення, що режим навантажень низької інтенсивності та великого обсягу ( $R_a=0,53$ ) переважно направлений на зростання силових можливостей організму за рахунок підвищення внутрішньом'язової та між'язової координації, що не завжди сприяє зростанню м'язової маси тіла.

Результати дослідження динаміки параметрів обхватних розмірів стегна чоловіків контрольної та основної груп протягом 3 місяців застосування різних режимів навантаження, графічно представлено на рис. 3.

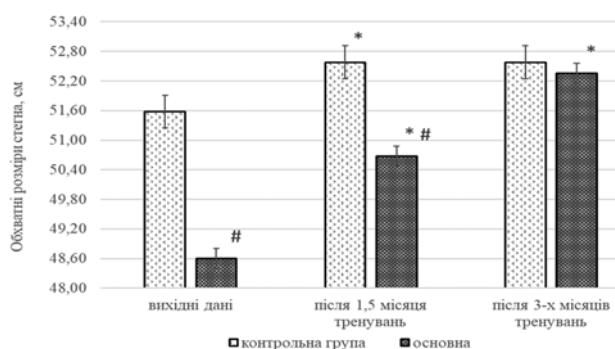


**Рис. 3.** Динаміка обхватних розмірів стегна у обстежених груп чоловіків в процесі занять силовим фітнесом,  $n=50$

**Примітки:** \* –  $p < 0,05$ , порівняно з попередніми показниками; # –  $p < 0,05$ , порівняно з показниками фіксованими в іншій групі чоловіків.

Встановлено, що первинні параметри обхватних розмірів стегна фіксовані серед представників контрольної групи на 6,1% ( $p < 0,05$ ) вищі порівняно з даними виявленими у чоловіків основної групи. Отримані результати, аналогічно як ті що представлені вище, вказують на те, що по вихідним морфометричним показникам тіла представники контрольної групи відрізняються від учасників основної, але це не свідчить про їх перевагу стосовно рівня функціональних можливостей та перспективи в даному виді рухової активності.

Аналіз отриманих результатів свідчить про те, що параметри обхватних розмірів стегна представників контрольної групи, які в процесі занять використовували режим навантажень низької інтенсивності, демонструють зростання протягом перших 45 на 2,0% ( $p < 0,05$ ) порівняно з вихідними даними. Однак, протягом наступного етапу занять позитивних зрушень не відбулося. В свою чергу, серед представників основної групи спостерігаємо позитивну динаміку зростання досліджуваного показника протягом перших 1,5 місяця на 4,5% ( $p < 0,05$ ) порівняно з вихідними даними, а також і в наступному аналогічному по тривалості періоду занять на

4,5% ( $p < 0,05$ ) в умовах застосування експериментального режиму навантажень.

Таким чином, отримані результати дозволяють стверджувати, що застосування в процесі занять силовим фітнесом експериментального режиму навантажень, під час розробки якого використовувались незначні (близько 40 с) інтервали відпочинку між сетами, порівняно з загальноновизнаними параметрами (60–120 с), не лише підвищують показники інтенсивності тренувань за рахунок зростання напруження в працюючих м'язових групах, але й сприяють прискореному збільшенню обхватних розмірів тіла учасників основної групи майже на 2,5 рази, порівняно з результатами фіксованими у чоловіків контрольної групи за аналогічний період часу.

**Обговорення отриманих результатів.** Силові навантаження є досить вагомим стресовим подразником для організму людини, тому визначення адекватності їх величини функціональним можливостям організму та ступінь ефективності впливу на процеси адаптації продовжують і сьогодні викликати підвищену зацікавленість та суперечливі питання серед науковців різних галузей та тренерів з фітнес індустрії.

У процесі досліджень виявлено, що використання під час розробки експериментального режиму навантажень досить незвичайних для силового фітнесу інтервалів відпочинку між сетами (не більше 40 с), які суттєво відрізняються по тривалості від загальноновизнаних параметрів (1–1,1 хв), не лише впливає на величину показників робочої маси снаряду ( $m$ ) та максимальної тривалості роботи в окремому сеті ( $T_{max}$ ), але й сприяє вираженій позитивній динаміці зростання м'язової маси тіла чоловіків та їх обхватних розмірів. На тлі підвищення інтенсивності навантажень, що впливає на швидкість розвитку м'язової втоми серед представників основної групи, обсяг тренувальної роботи також буде знижуватись на 40-50%. Однак, саме застосування експериментального режиму навантажень сприяє прискореному збільшенню обхватних розмірів тіла учасників основної групи майже на 2,5 рази, порівняно з результатами фіксованими у чоловіків контрольної групи за аналогічний період часу.

Дослідження науковців в спорті та фізіології [1, 10, 13, 14] свідчать, що підвищення параметрів обхватних розмірів тіла чоловіків в процесі фізичних навантажень переважно залежить від темпів зростання м'язової маси тіла за рахунок гіпертрофії швидкоскорочувальних м'язових волокон. Однак, в умовах тренувальних навантажень анаеробного (алактатного) характеру, які використовуються в важкій атлетиці та пауерліфтингу, відбувається

зростання переважно силових можливостей за рахунок підвищення показників внутрішньом'язової та міжм'язової координації, а морфометричні показники залишаються майже не змінними [2, 11]. Відповідні зміни ми спостерігали під час контролю за динамікою обхватних розмірів тіла серед представників контрольної групи, які використовували загальноновизнаний режим навантажень [1]. Отримані нами результати підтверджують дані, висвітлені в науковій літературі [1, 2, 14, 16], щодо ефективних шляхів прискореного зростання м'язової маси тіла та відповідно і обхватних розмірів чоловіків шляхом підвищення рівня інтенсивності силових навантажень та одночасним зменшенням обсягу виконаної роботи.

Виявлені нами особливості зміни морфометричних показників тіла в заданих умовах м'язової діяльності, підтверджують та доповнюють результати досліджень щодо темпів зростання результативності в бодибілдінгу [4, 8, 12]. Оптимізація тренувального процесу відбувається за рахунок варіативності використання показників тренувального навантаження (кількості повторень в окремому сеті, вправ в тренувальному занятті, робочої маси снаряду) [1, 2].

### Висновки

1. Встановлено, що використання в процесі занять силовим фітнесом розробленого нами режиму навантажень з високим рівнем інтенсивності та малим обсягом роботи ( $Ra=0,72$ ), сприяли зростанню протягом 3 місяців середньо-групових показників обхватних розмірів тіла учасників основної групи майже в 2,5 раз більше, порівняно з результатами фіксованими за аналогічний період часу, виявленими серед представників контрольної групи, які застосовували режим навантажень з низьким рівнем інтенсивності та великим обсягом роботи ( $Ra=0,53$ ).
2. Виявлено, що найбільш виражені зміни величини показників обхватних розмірів тіла фіксовано саме після перших 1,5 місяця занять силовим фітнесом не залежно від особливостей використовуваного режиму навантажень. В подальшому спостерігаємо суттєве підвищення рівня резистентності до навантажень силового характеру особливо у осіб контрольної групи, які використовували в процесі занять режим навантаження низької інтенсивності та великого обсягу роботи, внаслідок чого уже після 1,5 місяця тренувань темпи зростання обхватних розмірів призупиняються. Даний факт свідчить про необхідність кардинальної зміни показників силового навантаження через кожних 2 місяця, що дозволить постійно підвищувати адаптаційні резерви організму чоловіків та відповідно і їх рівень тренуваності.
3. Досліджено, що саме використання в процесі занять силовим фітнесом експериментального

режиму навантажень, структура якого базувалась на підвищенні рівня інтенсивності за рахунок зменшення майже на 30 % періоду тривалості відпочинку між сетами та зменшенні обсягу роботи за рахунок збільшення концентричної та ексцентричної фаз руху майже вдвічі, сприяє найбільш вираженим адаптаційним змінам в організмі обстежених чоловіків віком 18-20 враховуючи особливості виявленої динаміки їх морфометричних показників.

**Перспективи подальших досліджень.** Необхідність в більш поглибленому вивченні процесів адаптації організму чоловіків в умовах тривалого періоду використання під час занять силовим фіт-

несом досить різних за інтенсивністю та обсягом роботи режимів тренувального навантаження, потребує комплексних досліджень з використання біохімічних та фізіологічних методів діагностики стану організму. Застосування інтегральних методів діагностики адаптаційних змін в організмі чоловіків в умовах силових навантажень переважно анаеробної (лактатної та алактатної) спрямованості дозволить більш чітко визначити ефективність програм тренувальних занять та режимів навантаження, особливо в процесі корекції м'язової діяльності в силовому фітнесі.

## References

1. Chernozub AA. Features of adaptive reactions in humans under power fitness. *Physiological journal*. 2015; 61(5): 99-107. doi: 10.15407/fz61.05.099
2. Chernozub AA. The security and critical levels of physical activity for trained and untrained persons in muscle performance power orientation. *Physiological journal*. 2016; 62(2): 110-6. doi: 10.15407/fz62.02.110
3. Dana L Duren, Sherwood RJ, Czerwinski SA, Lee M, Choh AC, Siervogel RM, et al. Body Composition Methods: Comparisons and Interpretation. *Journal of Diabetes Science and Technology* 2008; 2(6): 1139–46. PMID: 19885303. PMCID: PMC2769821. DOI: 10.1177/193229680800200623
4. Dubachinskiy A, Slavitiak O, Bodnar A, Petrenko O. Character of Changing the Young Men Body Composition Indicators during Fitness Training Depending on the Duration of Load Period and Restoration. *Ukrainian Journal of Medicine, Biology and Sport*. 2018; 3(2): 265–70. DOI: 10.26693/jmbs03.02.271
5. Goto K, Ishii N, Kizuka T, Kraemer RR, Honda Y, Takamatsu K. Hormonal and metabolic responses to slow movement resistance exercise with different durations of concentric and eccentric actions. *European Journal of Applied Physiology*. 2009;106 (5): 731-9. PMID: 19430944. DOI: 10.1007/s00421-009-1075-9
6. Henselmans M, Schoenfeld BJ. The effect of inter-set rest intervals on resistance exercise-induced muscle hypertrophy. *Sports Medicine*. 2014; 44(12): 1635-43. PMID: 25047853. DOI: 10.1007/s40279-014-0228-0
7. Korobeynikov G, Korobeinikova L, Mytskan B, Chernozub A, Cynarski WJ. Information processing and emotional response in elite athletes. *Ido Movement for Culture. Journal of Martial Arts Anthropology*. 2017; 17(2): 41-50. DOI: 10.14589/ido.17.2.5
8. Kraemer RR, Castracane VD. Endocrine alterations from concentric vs. eccentric muscle actions: a brief review. *Metabolism*. 2015; 64(2): 190-201. PMID: 25467839. DOI: 10.1016/j.metabol.2014.10.024
9. Lopatina AB. Theoretical aspects of changes in the biochemical parameters of the athletes' blood as an indicator of adaptation processes. *Pedagogical-psychological and medical-biological problems of physical culture and sports*. 2014; 2(31): 117-22.
10. Martín-Hernández J, Marín PJ, Menéndez H, Ferrero C, Loenneke JP, Herrero AJ. Muscular adaptations after two different volumes of blood flow-restricted training. *Scandinavian Journal of Medicine & Science in Sports*. 2013; 23(2): 114-20. PMID: 23278841. DOI: 10.1111/sms.12036
11. Paunksnis MR, Evangelista AL, La Scala Teixeira CV, Alegretti João G. Metabolic and hormonal responses to different resistance training systems in elderly men. *Journal the Aging Male*. 2017; 21(2): 1-5. DOI: 10.1080/13685538.2017.1379489
12. Philippou A1, Maridaki M, Tenta R, Koutsilieris M. Hormonal responses following eccentric exercise in humans. *Hormones*. 2017; 16(4): 405-13. PMID: 29518761. DOI: 10.14310/horm.2002.1761
13. Seynnes OR, Kamandulis S, Kairaitis R, Helland C, Campbell EL, Brazaitis M, et al. Effect of androgenic-anabolic steroids and heavy power training on patellar tendon morphological and mechanical properties. *Journal of Applied Physiology*. 2013; 115(1): 84-9. PMID: 23620489. DOI: 10.1152/jappphysiol.01417.2012
14. Schoenfeld BJ, Pope ZK, Benik FM, Hester GM, Sellers J, Nooner JL, et al. Longer Interset Rest Periods Enhance Muscle Strength and Hypertrophy in Resistance-Trained Men. *Journal of Strength and Conditioning Research*. 2016; 30(7): 1805-12. PMID: 26605807. DOI: 10.1519/JSC.0000000000001272
15. Shaner AA, Vingren JL, Hatfield DL, Budnar RG, Duplanty AA, Hill DW. The acute hormonal response to free weight and machine weight resistance exercise. *Journal of Strength and Conditioning Research*. 2014; 28(4): 1032-40. PMID: 24276305. DOI: 10.1519/JSC.0000000000000317
16. Titova AV, Chorniy OG, Dolgov AA, Gladyr TA. Parameters of Biochemical Control as a Criteria of Adaptive Changes in the Organism of Athletes with Various Fitness Levels Engaged in the Conditions of Power Fitness. *Ukrainian Journal of Medicine, Biology and Sport*. 2018; 3(2): 278-83. DOI: 10.26693/jmbs03.02.278

17. Vogt M, Hoppeler HH. Eccentric exercise: mechanisms and effects when used as training regime or training adjunct. *Journal of Applied Physiology*. 2014; 116(11): 1446-54. PMID: 24505103. DOI: 10.1152/jappphysiol.00146.2013
18. Wells JC, Fewtrell MS. Measuring body composition. *Archives of disease in childhood*. 2006; 91(7): 612-7. PMID: 16790722. PMCID: PMC2082845. DOI: 10.1136/adc.2005.085522

УДК 796.015.62

# **ОСОБЕННОСТИ ИЗМЕНЕНИЯ МОРФОМЕТРИЧЕСКИХ ПАРАМЕТРОВ ТЕЛА У МУЖЧИН В ПРОЦЕССЕ ЗАНЯТИЙ ФИТНЕСОМ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ РАЗЛИЧНЫХ ВРЕМЕННЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ МЫШЕЧНОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ**

**Дубачинский А. В.**

**Резюме.** В работе представлены результаты исследования по изучению особенностей изменения обхватных размеров тела у мужчин 18–20 лет в процессе занятий силовым фитнесом в течение одного мезоцикла в условиях использования различных по временным показателям мышечной деятельности режимов нагрузки.

В процессе исследования участники (50 мужчин) были разделены на 2 исследовательские группы (контрольную и основную). Так, представители контрольной группы использовали в процессе занятий общепринятый в силовом фитнесе режим нагрузок большого объема работы и низкой интенсивности ( $R_a=0,53$ ). Мужчины основной группы в процессе тренировок использовали разработанный нами экспериментальный режим нагрузок малого объема работы и высокой интенсивности ( $R_a=0,72$ ). Уменьшение продолжительности периодов восстановления между сетями на 30% по сравнению с общепринятым показателем в силовом фитнесе, увеличением продолжительности выполнения концентрической и эксцентрической фаз движения почти в два раза, на фоне снижения количества повторений в отдельном сете почти на 50%, существенно повлияло на продолжительность напряженной мышечной деятельности в отдельном сете, величину показателей рабочей массы отягощения и объема нагрузки в рабочем сете.

Исследуя особенности изменения средне-групповых параметров обхватных размеров тела обследованного контингента в течение 3 месяцев занятий силовым фитнесом в условиях применения различных по объему и интенсивности режимов нагрузок, было обнаружено существенное отличие между результатами. Установлено, что у представителей основной группы, в процессе занятий использовали достаточно кратковременные (около 40 с) и одновременно необычные для силового фитнеса интервалы отдыха между сетями, что повлияло на режим мышечной деятельности и изменение показателей объема и интенсивности, способствовало более выраженному росту средне-групповых обхватных размеров тела почти на 2,5 раза по сравнению с результатами фиксированными у мужчин контрольной группы.

Выявлено, что наибольшее повышение исследуемых показателей на 7,5% ( $p<0,05$ ) по сравнению с исходными фиксировано при контроле динамики обхватных размеров плеча у представителей основной группы после первых 1,5 месяцев использования в процессе занятий режима нагрузок высокой интенсивности ( $R_a=0,72$ ). При этом, контролируя изменение параметров обхватных размеров бедра среди представителей контрольной группы в течение последних 1,5 месяца исследований, не было выявлено даже положительной тенденции. Соответствующие изменения указывают на то, что независимо от особенностей программ занятий и режимов тренировочной нагрузки, наиболее выраженные адаптационные изменения в организме мужчин 18–20 лет в условиях занятий силовым фитнесом длятся не более 45 суток. Данный факт указывает на необходимость постоянного изменения величины показателей нагрузки.

Таким образом, установлено, что именно использование в процессе занятий силовым фитнесом экспериментального режима нагрузок способствует более выраженным адаптационным изменениям в организме представителей основной группы за счет роста мышечной массы тела и соответственно обхватных размеров.

**Ключевые слова:** режим нагрузки, интервал отдыха между сетями, эксцентрическая фаза движения, силовой фитнес, обхватные размеры тела, адаптационные изменения.

UDC 796.015.62

## **Features of Changes in the Morphometric Parameters of Men Practicing Power Fitness using Various Temporal Parameters of Muscle Activity**

**Dubachinskii O. V.**

**Abstract.** The paper presents the results of studying the peculiarities of changes in body circumference in 18–20 year-old men in the course of practicing power fitness for one mesocycle in the conditions of using exercise modes that are different in terms of muscle activity.



**Material and methods.** In the course of the study, the participants (50 men) were divided into 2 groups (control and main). Thus, the representatives of the control group used in the process of training the generally accepted mode of heavy workload and low intensity in power fitness ( $R_a = 0.53$ ). In the process of training, men of the main group used the experimental mode of loads of low workload and high intensity developed by us ( $R_a = 0.72$ ). Reducing the duration of recovery periods between sets by 30% compared with the generally accepted regimes in power fitness, increasing the duration of the concentric and eccentric movement phases almost by half, while reducing the number of repetitions in a separate set by almost 50%, significantly affected the duration of tense muscular activities in a separate set, the magnitude of the indicators of the working mass load and the volume of load in the working set.

**Results and discussion.** Investigating the features of changes in the average group parameters of the body circumference of the examined contingent within 3 months of practicing power fitness in the conditions of applying different load modes in terms of volume and intensity, we found a significant difference between the results.

The main group representatives used quite short (about 40 s) and at the same time unusual for power fitness rest intervals between sets, which influenced the mode of muscular activity and the change in volume and intensity indicators, contributed to a more pronounced increase in the average group body circumference by almost 2.5 times compared with the results fixed in the men of the control group.

The obtained results showed that the greatest increase was in the studied parameters by 7.5% ( $p < 0.05$ ) compared to the baseline when monitoring the dynamics of the shoulder circumference of the main group after the first 45 days of using it in the process of exercising a high-intensity load mode ( $R_a = 0.72$ ). At the same time, controlling the change in the parameters of the hip circumference among the control group during the last 45 days of research, there was not any positive trend. The corresponding changes indicated that, regardless of the features of the training programs and training load regimes, the most pronounced adaptation changes in the body of 18–20 year-old men practicing power fitness lasted no more than 45 days. This fact indicates the need for a constant change in the value of load indicators.

**Conclusions.** Thus, the research proved that it was the use of the experimental mode of exercise in the process of practicing power fitness that contributes to more pronounced adaptation changes in the body of the representatives of the main group due to the growth of muscle mass and, accordingly, body circumference.

**Keywords:** load mode, rest interval between sets, eccentric phase of movement, power fitness, body circumference, adaptation changes.

*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 06.06.2019 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs04.05.384

УДК 355.233.22

*Коробейнікова Л. Г., Муса Джаміль С. А., Перепилиця А. В.,  
Ричок Т. М., Аксютін В. В.*

## ОБҐРУНТУВАННЯ СПЕЦІАЛІЗОВАНОЇ ФІЗИЧНОЇ ПІДГОТОВКИ СПЕЦІАЛІСТІВ ТВОРЧИХ ПРОФЕСІЙ

Національний університет фізичного виховання і спорту України,  
Київ, Україна

korlesia.66@gmail.com

Впровадження професійно-прикладної фізичної підготовки у практику фізичного виховання студентів закладів вищої освіти творчих напрямів створює передумови для скорочення строків професійної адаптації, підвищення майстерності, досягнення високої професійної працездатності й продуктивності праці.

Для уточнення змісту професійно-прикладної фізичної підготовки в структурі професійної діяльності дизайнера була зроблена спроба розглянути ці компоненти через модель фахівця. Модель фахівця включала професіограму, професійно-посадові вимоги та кваліфікаційний профіль.

В експерименті взяли участь 74 дизайнера міста Києва та Київської області. Встановлено, що професійна діяльність вимагає прояву типових професійно-важливих особових якостей: комунікабельності, принциповості, толерантності, доброти, співчуття, співпереживання, красномовства. Виявлено, що до професійно-важливих фізичних якостей дизайнера можна віднести загальну і локальну (руки, ноги, спина, шия) статичну витривалість, силу основних м'язових груп і силову витривалість рук, точність і швидкість рухової реакції. Доведено, що до найбільш важливих психофізіологічних властивостей необхідно віднести сприйняття, пам'ять, уяву, стриманість, швидкість прийняття рішення, уміння працювати в нервовій обстановці, здатність чітко виконувати свої завдання в умовах емоційної напруги, хорошу реакцію. Підтверджено, що ефективність процесів становлення особистості професіонала, його фізичне, соціальне і особове благополуччя в житті та професійній діяльності в істотній мірі залежать від усвідомленості та сформованості ціннісних установок на фізичну активність і збереження здоров'я, від регулярних занять із використанням фізкультурно-спортивних і оздоровчих засобів. Відзначається, що важливу роль в освоєнні професії, досягненні вершин професіоналізму грає використання цінностей фізичного виховання в забезпеченні належного рівня здоров'я, фізичного і духовного розвитку, рухової підготовленості.

**Ключові слова:** дизайнери, спеціалізоване фізичне виховання, професійно-прикладна фізична підготовка.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Дослідження проведено згідно Зведеного плану науково-дослідних робіт у сфері фізичної культури і спорту на 2016–2020 рр. теми 2.23 «Технології психолого-педагогічного супроводу та розвитку суб'єктів спортивної діяльності», № державної реєстрації 0116U001627.

**Вступ.** Головною метою й результатом навчання студентів у закладах вищої освіти є формування їхньої готовності до професійної діяльності. Багатьма вітчизняними вченими й фахівцями [2, 3, 8, 16] піднімається питання про необхідність застосування заходів для зростання не тільки професійних знань, але й комплексної психофізіологічної готовності до майбутньої професійної діяльності.

З огляду на це, завчасна підготовка молоді до обраної професійної діяльності, до окремих видів професійних робіт стала предметом пильної уваги фахівців [10, 18]. Визнання важливості й необхідності професійно-прикладної фізичної підготовки (ППФП) у системі фахової освіти надає ще більшої відповідальності теоретикам і практикам фізичного виховання за якість досліджень, що проводяться у цьому напрямку [7, 11].

Впровадження ППФП у практику фізичного виховання студентів закладів вищої освіти (ЗВО) творчих напрямів створює передумови для скорочення строків професійної адаптації, підвищення професійної майстерності, досягнення високої професійної працездатності й продуктивності праці. ППФП ефективно сприяє зміцненню здоров'я, підвищенню стійкості до захворювань, зниженню травматизму [15]. На думку вчених [5, 9, 19] професійна готовність майбутніх фахівців характеризується інтегративним станом особистості, що поєднує оптимальну систему потреб, мотивів і здібностей, знань, умінь, навичок, тобто того, що становить професійні якості фахівця і його відношення до професійної діяльності.

Для уточнення змісту ППФП в структурі професійної діяльності дизайнера ми зробили спробу розглянути ці компоненти через модель фахівця. Модель фахівця включає: професіограму, професійно-посадові вимоги та кваліфікаційний профіль [9, 16].

З трьох названих компонентів моделі фахівця особливе місце займає професіограма. Професіограма – це науково обґрунтовані норми і вимоги до професії, до видів професійної діяльності і якостей особи фахівця, які дозволяють фахівцеві ефективно виконувати професійні ролі.

**Мета дослідження** – виявити професійно-важливі фізичні якості спеціаліста творчої професії (дизайнера), особові та психофізіологічні властивості, а також вимоги до фізичної підготовленості.

**Матеріал та методи дослідження.** У дослідженні взяли участь 74 дизайнера міста Києва та Київської області. Всі зареєстровані учасники підписали інформовану згоду, дослідження проводилося відповідно до Статуту Української асоціації біотики.

За основу розгляду особливостей професійної діяльності дизайнера нами була взята уніфікована структура професіограми [12]. Особливості праці та професійно-важливі якості дизайнера виявлялися за допомогою професіографічного анкетування за традиційною анкетою [7]. Анкета складалася із 99 запитань і варіантів відповідей на них. Досліджуваним потрібно було обрати притаманний їм варіант відповіді.

Рівень знань з фізичного виховання дизайнерів визначався на основі проведення експертного оцінювання (експертами виступили 11 викладачів закладів вищої освіти із науково-педагогічним досвідом більше 10 років) відповідно до теоретичних тестів програми «Фізичне виховання» для ЗВО. Рівень методичних умінь дизайнерів визначався на основі тестів методико-практичного розділу програми з «Фізичне виховання» для студентів ЗВО.

Для обробки результатів дослідження були використані загальноприйняті методи математичної статистики [11]. Отримані дані були оброблені на комп'ютері. Для кожного з досліджуваних показників розраховувалися середні значення і середнє квадратичне відхилення.

**Результати дослідження.** Для безпосереднього складання професіограми дизайнера нами були проаналізовані нормативно-правові документи (посадові обов'язки, кваліфікаційні характеристики, вимоги до кваліфікації тощо). Анкета включала 99 питань з різними варіантами відповідей, що розкривають особливості режиму професійної діяльності, рухової активності, фізіологічної характеристики робочої пози, санітарно-гігієнічних особливостей, стомлення, організації фізичного виховання, здорового способу життя, психофізичних і особових якостей.

Важливим завданням дослідження було вивчення знань про спрямованість використання фізкультурно-спортивних і оздоровчих засобів у вирішенні професійних питань (таблиця).

**Таблиця** – Знання про спрямованість фізичного виховання при використанні його у професійній діяльності дизайнера

| Спрямованість        | Відсотки | Ранг |
|----------------------|----------|------|
| Оздоровча            | 24,4     | 1    |
| Лікувальна           | 16,2     | 2    |
| Рекреаційна          | 12,4     | 3    |
| Розвивальна          | 8,6      | 5    |
| Професійно-прикладна | 7,6      | 6    |
| Профілактична        | 11,2     | 4    |
| Соціалізувальна      | 6,4      | 7    |

Результати дослідження показали, що 24,4% дизайнерів виділяють оздоровчу спрямованість фізичного виховання, 16,2% – лікувальну, 23,6% – відновну і профілактичну і тільки 7,6% знають про вплив фізичного виховання на професійні якості дизайнера. Результати експертної оцінки рівня знань дизайнерів свідчать, що за усіма темами теоретичного розділу їх знання знаходилися на низькому рівні.

Експертна оцінка методичних умінь показала, що у дизайнерів не сформовані методичні уміння і навички з використання фізичного виховання у своїй професійній діяльності. Однією з головних причин слабого рівня знань і умінь в області фізичного виховання, як відмітили 95% експертів, є слабкий міждисциплінарний зв'язок дисципліни «Фізичне виховання» з дисциплінами загальної професійної та спеціальної підготовки майбутніх дизайнерів. Ця обставина викликана також неопрацьованістю концептуальних і технологічних підходів з використання фізичного виховання в професійній діяльності при рішенні різних проблем. Існують протиріччя і в змісті професійної підготовки. Вирішення цієї проблеми, на наш погляд, полягає в поліпшенні професійної підготовки спеціалістів творчих професій у закладах вищої освіти.

Важливим об'єктом професійної діяльності в аспекті досягнення професіоналізму є і сам дизайнер. У досягненні максимального рівня професіоналізму важливе місце займають стан здоров'я індивіда, його фізичний розвиток, фізична підготовленість і працездатність. До особливостей професії дизайнера слід віднести переважання осіб жіночої статі. За даними нашого дослідження,

90% фахівців, що здійснюють трудову діяльність в цій сфері, – жінки. Встановлено, що у жінок більше виражені реакції серцево-судинної, дихальної, нервово-м'язової та інших систем [15].

Так, за даними нашого дослідження, 29,4% респондентів відмітили, що до кінця робочого дня у них настає середня міра психологічної втоми, 36,8% мають середню втому до кінця робочого тижня, 63,5% вважають, що сильно психологічно втомлюються до кінця року. 40,3% дизайнерів відмітили, що найпомітніше виражається стомлення під час роботи у вигляді погіршення настрою, 37,9% – у вигляді розсіяної уваги, 31,9% – у вигляді головного болю, 24,3% – в зниженні інтересу до роботи, 21,6% вважають, що стомлення проявляється у вигляді сонливості. 94,2% респондентів вважають, що стомлення настає через значний психологічний стрес (рис. 1).

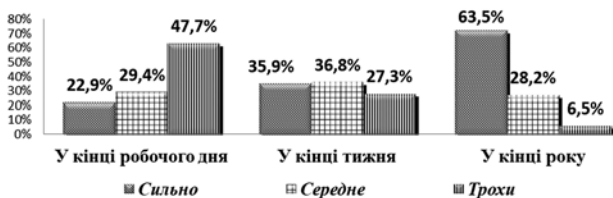


Рис. 1. Ступінь стомлення дизайнерів

Для визначення, які психофізіологічні якості повинні мати дизайнери, респондентам необхідно було вибрати із запропонованого п'ять найбільш значущих. Результати дослідження показали, що 59,4% вважають найбільш важливою здатністю чітко виконувати свої обов'язки в умовах емоційної напруги, 50,4% – хорошу реакцію, 48,3% – швидко приймати рішення, 45,4% – вміння раціональне розподіляти увагу (рис. 2).

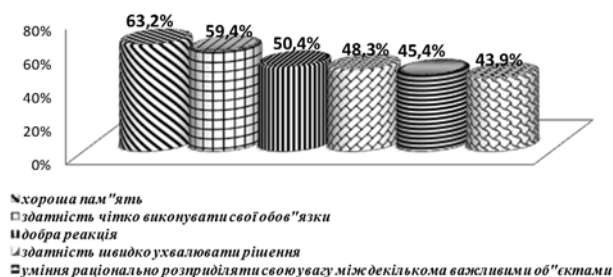


Рис. 2. Професійно-важливі характеристики психофізіологічної сфери дизайнерів

Важливе значення в підтримці високого рівня працездатності належить фізичній підготовленості дизайнера. Під фізичною підготовленістю дизайнера ми розуміємо оптимальний рівень фізичних якостей і функціональних можливостей організму, що дозволяє максимально ефективно і тривало здійснювати професійні функції у трудовій діяльності.

В той же час в науковій літературі ми не знайшли спеціальних досліджень, що вивчали фізичну підготовленість дизайнера.

Професійна діяльність дизайнера поєднується з обмеженими рухами, малими м'язовими зусиллями і підвищеною психоемоційною напругою. Найбільш негативною таким характер діяльності позначається на функціональному стані центральної нервової, серцево-судинної, дихальної і нервово-м'язової систем [6]. Локальна м'язова діяльність при виконанні функціональних обов'язків, її одноманітність і бідність рухової координації у поєднанні з фіксованою робочою позою призводять до підвищення мінімального артеріального тиску при зменшенні ударного об'єму серця і розузгодження між ЧСС і витратою енергії.

Як вважає А. К. Маркова [9], процес трудової діяльності в ситуаціях особливого ризику може призводити до зниження, як працездатності людини, так і ефективності праці, а також до негативних змін психіки і втрати ціннісних орієнтацій в праці. Ці порушення можуть зачіпати різні сторони трудового процесу: професійну діяльність, особистість професіонала, професійне спілкування.

Результати дослідження показали, що найбільш важливими фізичними якостями, які проявляються в професійній діяльності дизайнера, є: витривалість (її відмітили 86% респондентів); швидкість (64%); сила (66%), координація рухів (49%). Результати дослідження показали, що у дизайнерів основними руховими діями є рухи пальців та кисті руки, при цьому характер основних рухів – графічний.

На питання чи «Пов'язана втома із недостатньою фізичною підготовленістю?» 47,5% дизайнерів відповіли «Так», 17,6% – «Ні» (рис. 3). Близько 92,3% дизайнерів відмітили взаємозв'язок регулярних занять фізичними вправами з поліпшенням стану здоров'я, 46,1% – із забезпеченням тривалого виконання професійних функцій на високому рівні, 30,7% – з поліпшенням рухової активності, 20,5% – з швидкою адаптацією до професійної діяльності.

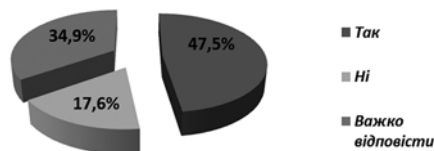


Рис. 3. Взаємозв'язок між стомленістю та фізичною підготовленістю

У той же час 30,5% дизайнерів відмітили, що зовсім не використовують регулярні заняття фізичними вправами для збереження і зміцнення здоров'я і досягнення професіоналізму, 51,9%



нерегулярно займаються фізичними вправами і тільки 18,1% використовують регулярно фізичні вправи з метою збереження, зміцнення здоров'я і досягнення професіоналізму.

На питання, «Який вид спорту або фізкультурно-оздоровча система підвищує фізичну підготовленість?» 46% відмітили аеробіку (фітнес, шейпінг, танці, оздоровчі види гімнастики), 10% – оздоровчий біг (та інші види легкої атлетики), 4% – спортивні ігри, 20% – плавання, 20% – інші види оздоровчої фізичної культури. 62% дизайнерів основні професійні функції виконують в положенні стоячи чи сидючи.

**Обговорення результатів дослідження.** Вимушена робоча поза дизайнера провокує гіпертонічну і виразкову хворобу, невралгію поперекового і шийного відділів хребта, викликає застій крові в ногах, погіршує кровонаповнення в нижній половині тіла, при положенні сидючи сприяє слабкому кровонаповненню і постачанню киснем органів малого тазу [2, 17, 18]. Також вона призводить до порушень ритму дихання, зниження рівня оксигенації крові, позначається на якості вентиляції легенів і газообміну, якісному складі крові [5, 11, 14].

Важливою особливістю професійної діяльності дизайнера є розумові операції підвищеної складності та тривалості. На думку М. І. Виноградова [4], таку діяльність можна віднести до інтелектуальної праці з високою психоемоційною напругою. Тривале розумове навантаження, ускладнене психоемоційними чинниками, призводить до погіршення діяльності функцій уваги – обсягу, концентрації, перемикання і розподілу усіх видів пам'яті, сприйняття; збільшенню часу простої та складної сенсомоторної реакції [1, 3, 19, 20].

Специфіка професійної діяльності дизайнера призводить до різних порушень, деформацій і професійних хвороб. Так, психоемоційне навантаження при підвищеній відповідальності за результат діяльності призводять до виникнення стресів різної міри тяжкості. Нервово-напружена праця зумовлює і артеріальну гіпертонію [13], яка негативно позначається на загальному стані здоров'я. Наслідком високих нервово-емоційних навантажень є психічні захворювання.

Великий вплив на успішність професійної діяльності чинять умови, в яких здійснює свою діяльність дизайнер. Санітарно-гігієнічний розділ професіограми представлений основними чинниками, до яких відносять: мікроклімат, освітленість робочих місць, шкідливі домішки в повітрі, шум, підвищену або знижену вологість.

Описово-технічний розділ професіограми дозволив нам виявити основні особливості характеру професійної діяльності дизайнера. До них можна

віднести: локальний характер м'язової і рухової діяльності; низька рухова активність; присутність елементу статичності та вимушеної робочої пози; висока психоемоційна напруга праці; необхідність розумової напруги.

Таким чином, аналіз професіографічної анкети показав, що умови виконання основних трудових завдань залежать від специфіки професійної діяльності дизайнера. Дизайнери основну частину робочого дня проводять у приміщенні. Мікроклімат приміщень призводить до істотних негативних зрушень в діяльності серцево-судинної, дихальної, ендокринної та видільної систем, зниженню захисних сил організму, виникненню передпатологічних станів. Локальне охолодження організму призводить до значної кількості простудних захворювань, поширенню вірусних і гострих респіраторних захворювань [2, 8]. Взаємодію загального і місцевого охолодження з психогенними і емоційними чинниками робить вплив на порушення координації рухів і падіння працездатності. Підвищена температура довкілля викликає почастішання частоти серцевих скорочень (ЧСС), частоти дихання, зниження тиску і підвищення температури тіла [11]. При цьому різко зростає напруга організму при підвищенні вартості роботи і падінні працездатності. За цих умов можуть виникнути захворювання нервової системи і органів травлення [6, 13].

Спеціальних досліджень, спрямованих на обґрунтування фізичного і особистісного розділів професіограми дизайнера, надзвичайно мало. В той же час аналіз професійної діяльності дизайнера вказує на необхідність міцного здоров'я; великого обсягу професійних рухових умінь і навичок; високої фізичної та рухової активності; виховання здатності до управління емоціями, почуттями, вчинками; швидкої операційної діяльності тощо, які є важливими умовами досягнення професіоналізму.

Таким чином, дизайнер повинен володіти оптимальними кондиціями (станом здоров'я, фізичним розвитком і фізичною підготовленістю), відповідними виконанню професійних завдань; високою фізичною і руховою активністю; хорошим функціонуванням систем життєзабезпечення; досить високою витривалістю, швидкістю, силою та координацією.

### Висновки

1. До професійно-важливих фізичних якостей дизайнера можна віднести загальну і локальну (руки, ноги, спина, шия) статичну витривалість, силу основних м'язових груп і силову витривалість рук, точність і швидкість рухової реакції. Професійна діяльність вимагає прояву типових професійно-важливих особистісних якостей: комунікабельності, принциповості, толерантності,

доброти, співчуття, співпереживання, красномовства.

2. До найбільш важливих психофізіологічних властивостей необхідно віднести сприйняття, пам'ять, уяву, стриманість, здатність швидкість прийняття рішення, уміння працювати в нервовій обстановці, здатність чітко виконувати свої завдання в умовах емоційної напруги, хорошу реакцію.
3. Ефективність процесів становлення особистості професіонала, його фізичне, соціальне і особове благополуччя в житті та професійній діяльності в істотній мірі залежать від усвідомленості та сформованості ціннісних установок на фізичну акти-

вність і збереження здоров'я, від регулярних занять із використанням фізкультурно-спортивних і оздоровчих засобів.

4. Важливу роль в освоєнні професії, досягненні вершин професіоналізму грає використання цінностей фізичного виховання в забезпеченні належного рівня здоров'я, фізичного і духовного розвитку, рухової підготовленості.

**Перспективи подальших досліджень.** В подальшому планується впровадження результатів дослідження у підготовку спеціалістів творчих професій та пошук нових підходів, з метою удосконалення процесу професійного становлення.

## References

1. Afanas'yeva RF, Basargina LA, Malysheva AYe, i dr. *Proizvodstvennyy mikroklimat. Rukovodstvo po gigiyene truda*. M: Meditsina; 1987. p. 91-132. [Russian]
2. Bozhyk MV. *Profesiyno-prykladna fizychna pidhotovka maybutnikh vchyteliv-predmetnykiv. Teoriya ta metodyka fizychnoho vykhovannya*. 2009; 9: 17-9. [Ukrainian]
3. Boreyko NYu. *Pedahohichni umovy profesiyno-prykladnoyi fizychnoyi pidhotovky studentiv vyshchyykh navchal'nykh zakladiv*. Abstr. PhD. (Ped.). Luhans'k; 2008. 22 □ [Ukrainian]
4. Vynogradova MY. *Kratkaya kharakterystyka osnovnykh form trudovoy deyatel'nosti. Rukovodstvo po fizyolohyy truda*. M: Meditsyna; 1983. p. 13-20. [Russian]
5. Volkov VA. *Osnovy profesiyno-prykladnoyi fizychnoyi pidhotovky student-s'koyi molodi*. K: Znannya Ukrainy; 2004. 508 p. [Ukrainian]
6. Kabachkov VA, Polyevskyy SA, Burov AÉ. *Professyonal'naya fizycheskaya kul'tura v systeme nepreryvnoho obrazovannya molodězhy*. M: Sovet-sky sport; 2010. 257 s. [Russian]
7. Kolumbet OM. *Profesiyno-prykladna fizychna pidhotovka studentiv vyshchyykh tekhnichnykh navchal'nykh zakladiv*. Navch posibnyk. K: KNUVD; 2016. 196 p. [Ukrainian]
8. Kolumbet OM, Maksymovych NYu. *Profesiyno-prykladna fizychna pidhotovka studentiv*. Navch-metod posibnyk. K: KMPU; 2009. 144 p. [Ukrainian]
9. Markova AK. *Psykhologhyia professyonalizma*. M: Meditsyna; 1996. 344 p. [Russian]
10. Pashchenkov A.K. *Professyonal'no-prykladnaya fizycheskaya podhotovka studentov pedahohycheskykh vuzov*. Abstr. PhD. (Ped.). Volhohrad, 2004. 200 p. [Russian]
11. Pilipey LP. *Profesiyno-prikladna fizychna pidgotovka studentiv: monografiya*. Sumi: UABS NBU; 2009. 588 p. [Ukrainian]
12. Polyanskiy VP. *Teoretiko-metodicheskiye osnovy sovershenstvovaniya prikladnoy fizicheskoy kul'tury (yeye sodержaniya i form) v sovremennom obshchestve*. Abstr. Dr. Sci. (Ped.). M; 1999. 62 p. [Russian]
13. Priyedit AA. *Zavisimost' nekotorykh bolezennyykh sostoyaniy ot rabochey pozy. Sotsial'nyye, gigiyenicheskiye i organizatsionnyye aspekty zdorov'ya naseleniya*. Riga: RMI; 1980. p. 36-8. [Russian]
14. Solov'yeva VP. *O differentsirovannom podkhode k otsenke napryazhennosti umstvennogo truda. Fiziologiya truda*. M; 1973. p. 332-4. [Russian]
15. Frinlend GI. *Gigiyena zhenskogo truda*. L: Meditsina; 1975. 276 s. [Russian]
16. Shakhbazyan GKh, Shleyfman FM. *Gigiyena proizvodstvennogo mikroklimata*. Kiyev: Zdorov'ye; 1977. 178 p. [Russian]
17. Korobeynikov GV. *Psikhofiziologicheskaya organizatsiya deiatel'nosti cheloveka* [Psychophysiological organization of human activities]. Belaya Cerkov: BNAU; 2008. 254 p. [Russian]
18. Korobeynikov G, Korobeynikova L, Mazmanian K, Jagello W. Diagnostics of psychophysiological states and motivation in elite athletes. *Bratislava Medical Journal*. 2011; 112(11): 637-43. PMID: 22180992
19. Korobeynikov G, Korobeinikova L, Shatskih V. Age, psychoemotional states and stress resistance in elite wrestlers. *International Journal of Wrestling Science*. 2013; 3(1): 58-65. doi: 10.1080/21615667.2013.10878970
20. Korobeynikov G, Pristupa E, Korobeynikova L, Briskin U. *Otsinyuvannya psykho-fiziologichnykh staniv u sporti* [Evaluation of physiological conditions in sport]. Lviv: LDUFK; 2013. 311 p. [Ukrainian]

УДК 355.233.22

**ОБОСНОВАНИЕ СПЕЦИАЛИЗИРОВАННОЙ ФИЗИЧЕСКОЙ ПОДГОТОВКИ  
СПЕЦИАЛИСТОВ ТВОРЧЕСКИХ СПЕЦИАЛЬНОСТЕЙ****Коробейникова Л. Г., Муса Джамиль С. А., Перепилица А. В., Рычок Т. М., Аксютин В. В.**

**Резюме.** Внедрение профессионально-прикладной физической подготовки в практику физического воспитания студентов заведений высшего образования творческих специальностей создаёт предпосылки для сокращения сроков профессиональной адаптации, повышения мастерства, достижения высокой профессиональной работоспособности и производительности труда. В эксперименте приняли участие 74 дизайнеров города Киева и Киевской области. Установлено, что профессиональная деятельность требует проявления типичных профессионально важных личных качеств: коммуникабельности, принципиальности, толерантности, доброты, сочувствия, сопереживания, красноречия. Выявлено, что к профессионально важным физическим качествам дизайнера можно отнести общую и локальную (руки, ноги, спина, шея) статическую выносливость, силу основных мышечных групп и силовую выносливость рук, точность и скорость двигательной реакции. Доказано, что к наиболее важным психофизиологическим качествам необходимо отнести восприятие, память, воображение, сдержанность, способность быстро принимать решение, умение работать в нервной обстановке, способность чётко выполнять свои задания в условиях эмоционального напряжения, хорошую реакцию. Отмечается, что важную роль в освоении профессии, достижении вершин профессионализма играет использование ценностей физического воспитания в обеспечении надлежащего уровня здоровья, физического и духовного развития, двигательной подготовленности.

**Ключевые слова:** дизайнеры, специализированное физическое воспитание, профессионально-прикладная физическая подготовка.

UDC 355.233.22

**The Justification of Specialized Physical Training of Creative Sphere Specialists****Korobeinikova L. G., Musa Jamil S. A., Perepilitsya A. V., Richok T. M., Aksyutin V. V.**

**Abstract.** The introduction of professional-applied physical training in the practice of physical education of students of institutions of higher education of creative specialties makes up the preconditions for shortening the period of professional adaptation, improving skills, achieving high professional efficiency and productivity. Professional readiness of future specialists is characterized by the integrative state of a person, which combines the optimal system of needs, motives and abilities, knowledge, skills, which characterize the professional qualities of a specialist and his/her attitude to professional activity.

*The purpose of the work* is to identify the professionally important physical qualities of a designer, personal features and psycho-physiological qualities, as well as the requirements for the mobility of designers.

*Material and methods.* The experiment was attended by 74 designers of the city of Kyiv and Kyiv region. The peculiarities of the work and the professional qualities of the designer were manifested through a professional questionnaire on the traditional questionnaire. The questionnaire consisted of 99 questions.

*Results and discussion.* The obtained results show that professional activity requires the manifestation of typical professionally important personal qualities: sociability, integrity, tolerance, kindness, sympathy, empathy, eloquence. We found out that the general and local (arms, legs, back, neck) static endurance, strength of the main muscle groups and strength endurance of the hands, accuracy and speed of the motor reaction can be classified as professionally important physical qualities of the designer. It was proved that the most important psychophysiological qualities include perception, memory, imagination, restraint, the ability to quickly make a decision, the ability to work in a nervous environment, the ability to clearly perform their tasks in conditions of emotional stress, a good reaction.

*Conclusions.* Using the values of physical education in ensuring an adequate level of health, physical and spiritual development, and motor readiness plays an important role in the development of the profession, reaching the heights of professionalism.

**Keywords:** designers specialized physical education, vocational and applied physical training.

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

Стаття надійшла 06.06.2019 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs04.05.390

УДК 796.01

Корчагін М. В.<sup>1</sup>, Ольховий О. М.<sup>2</sup>, Баркатов І. В.<sup>1</sup>,  
Гунченко В. О.<sup>1</sup>, Цепляєв Ю. В.<sup>1</sup>

## СИСТЕМА ДИСТАНЦІЙНОГО НАВЧАННЯ КЕРІВНИКІВ ФОРМ ФІЗИЧНОЇ ПІДГОТОВКИ

<sup>1</sup>Військовий інститут танкових військ Національного технічного університету  
«Харківський політехнічний інститут», Україна

<sup>2</sup>Чорноморський національний університет імені Петра Могили,  
Миколаїв, Україна

fomakolya75@gmail.com

Одним із завдань професійно-прикладної фізичної підготовки майбутніх офіцерів є формування у них умінь та навичок організації і проведення форм фізичної підготовки з підпорядкованим особовим складом. Інструментом реалізації визначеного завдання може бути система дистанційного навчання. Дистанційне навчання - це відкрита система навчання, що передбачає активне спілкування між викладачем і учнем за допомогою сучасних інформаційно-комп'ютерних технологій. Проблема становлення і розвитку дистанційного навчання набула важливого значення для освітнього процесу в нашій країні, проте у системі підготовки керівників форм фізичної підготовки сектору безпеки і оборони цій проблемі не приділялося достатньої уваги.

*Мета статті* – визначення можливості використання інтерактивної системи дистанційного навчання у навчально-виховному процесі майбутніх керівників форм фізичної підготовки.

Для досягнення мети дослідження, вивчення та аналізу інформації з питань використання дистанційного навчання було застосовано теоретичний аналіз, систематизацію та узагальнення даних науково-методичних джерел і керівних документів за визначеною проблематикою.

На думку авторів дистанційне навчання – це організований засобами інформаційно-комп'ютерних технологій процес, що базується на використанні дистанційного курсу, якому притаманні всі особливості звичайного (очного) навчального процесу. Проведений аналіз системи дистанційного навчання у Військовому інституті танкових військ Національного технічного університету «Харківський політехнічний інститут» свідчить про можливість використання даної системи для створення сучасних технологій дистанційного навчання керівників форм фізичної підготовки та формування єдиного освітнього інформаційного простору даної спільноти сектору безпеки і оборони України.

**Ключові слова:** дистанційне навчання, професійно-прикладна фізична підготовка, керівники форм фізичної підготовки.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Дослідження проводиться за темою зведеного плану НДР Міністерства молоді та спорту України 3.1. «Теоретико-методичні основи вдосконалення програмно-нормативних засад фізичної підготовки дітей, підлітків і молоді, № держ. реєстрації 0111V001626.

**Вступ.** Провідну роль в процесі фізичного удосконалення військовослужбовців відіграють командири підрозділів, які є керівниками форм фізичної підготовки. Одним із завдань професійно-прикладної фізичної підготовки майбутніх офіцерів є формування у них умінь та навичок організації і проведення форм фізичної підготовки з підпорядкованим особовим складом. Зазначене завдання вирішується шляхом отримання теоретичних знань та методичних умінь в стінах вищого військового навчального закладу (ВВНЗ). Після призначення офіцерів на первинні посади процес удосконалення методичних умінь та навичок проведення форм фізичної підготовки з особовим складом триває весь період військової служби. Зростає кількість підлеглих – удосконалюються та поповнюються теоретичні знання та методичні уміння в галузі фізичної підготовки. Теоретико-методична підготовленість керівників форм фізичної підготовки є запорукою ефективності процесу фізичного удосконалення військовослужбовців і, як наслідок, є гарантією формування фізичної готовності підрозділів до виконання бойових завдань [1, 2, 3].

Система військової освіти як основне джерело підготовки та комплектування Збройних Сил України, інших військових формувань і правоохоронних органів є невід'ємною складовою сектору безпеки і оборони країни з одного боку, та підсистемою загальнодержавної освіти України з іншого.



Законодавство України наголошує на необхідності виведення освітнього процесу в нашій державі на рівень розвинутих країн світу шляхом докорінного реформування її концептуальних, структурних і організаційних завдань.

Удосконалення військової освіти, забезпечення її інтерактивності, мобільності, привабливості та відповідності вимогам Болонського процесу потребує конструктивного покращення організації освітнього процесу у закладах вищої освіти сектору безпеки та оборони (СБіО). Основними напрямками даної діяльності науковці вважають: використання інформаційно-комп'ютерних технологій (ІКТ), інтерактивних методів навчання (ІМН), мультимедійних засобів; впровадження електронних засобів навчання (ЕЗН) та комп'ютерних навчальних програм (КНП) [4, 5]. Весь комплекс зазначених заходів можливо реалізувати через систему дистанційного навчання (ДН). ДН - це відкрита система навчання, що передбачає активне спілкування між викладачем і учнем за допомогою сучасних ІКТ. Така форма навчання дає свободу вибору місця, часу та темпу навчання.

**Аналіз останніх досліджень і публікацій.** У сучасній науковій періодиці проблема впровадження ДН в освітній процес отримала досить широке висвітлення у роботах вітчизняних та зарубіжних дослідників [6, 7, 8, 9, 10]. На думку В. Шандигося, Г. Шандигось під ДН слід розуміти навчальний процес, при якому усі або частина занять здійснюються з використанням сучасних ІКТ при територіальній віддаленості викладача і студента [11].

За твердженням В. Кухаренко, С. Березецької, К. Бугайчука, Н. Сиротенка та інших ДН – це дистанційна взаємодія педагога та студентів, що містить всі притаманні навчальному процесу компоненти (мета, зміст, методи, організаційні форми, засоби навчання) специфічними засобами Інтернет-технологій [5].

На думку інших дослідників, ДН – це організований засобами ІКТ з використанням дистанційного курсу навчальний процес, якому притаманні всі особливості звичайного (очного) навчального процесу [7]. Це поняття включає в себе: кадровий склад адміністрації і технічних спеціалістів; професорсько-викладацький склад; навчальні матеріали і продукти; методики навчання і засоби доставки знань студентам [11]. У залежності від засобів використання дистанційного курсу, навчальний процес поділяють на: традиційне навчання підсилене дистанційними технологіями (до 30%), змішане навчання (blended learning) з використанням (до 80%) дистанційних технологій та дистанційне навчання (online learning) [5]. Л. Сущенко у своїх роботах вказує, що ДН є діяльним, творчим проце-

сом, що сприяє самореалізації особистості майбутнього фахівця [7].

Дослідження західних педагогів довели, що система ДН забезпечує високу якість навчання [12]. Багаторічний досвід використання ДН у освітньому процесі університетів США показує, що студенти, які повністю або частково вивчали курс дистанційно, показували в середньому кращі результати, ніж ті, хто навчався тільки очно [5].

Таким чином проблема становлення і розвитку ДН набула важливого значення для освітнього процесу в нашій країні, проте у системі підготовки керівників форм фізичної підготовки СБіО цій проблемі не приділялося достатньої уваги.

З метою визначення доцільності використання ДН у навчально-виховному процесі майбутніх керівників форм фізичної підготовки було проведено теоретичне дослідження особливостей використання інтерактивної системи дистанційного навчання у Військовому інституті танкових військ Національного технічного університету «Харківський політехнічний інститут» (далі ВІТВ НТУ «ХПІ»).

**Мета статті** – визначення можливості використання інтерактивної системи дистанційного навчання у навчально-виховному процесі майбутніх керівників форм фізичної підготовки.

**Матеріал та методи дослідження.** Теоретичний аналіз, систематизація й узагальнення даних науково-методичних джерел і керівних документів було застосовано для вивчення та аналізу інформації з питань використання ДН у навчально-виховному процесі майбутніх керівників форм фізичної підготовки.

**Результати дослідження та їх обговорення.** На думку професорсько-викладацького складу ВІТВ НТУ «ХПІ» дистанційне навчання – це організований засобами ІКТ з використанням дистанційного курсу навчальний процес, якому притаманні всі особливості звичайного (очного) навчального процесу. Під дистанційним курсом розуміється запланована викладачем пізнавальна діяльність курсанта та його підтримка наявними інформаційними мультимедійними технологіями (аудіо, відео, анімація, моделювання). Особливу роль відіграє система управління навчанням (віртуальне навчальне середовище) – програмне забезпечення, що призначене для організації навчального процесу, і включає середовища розробника, викладача та курсанта. Дана модель використання дистанційних технологій дозволяє опосередковано керувати особистою підготовкою курсантів через засоби телекомунікацій та Інтернету і закладає можливості для реалізації педагогічного принципу «безперервної освіти протягом життя». Система дистанційного навчання інституту, як складова частина загальної

системи навчання, складається з методичного, організаційного, кадрового, програмного, технічного забезпечення, які пов'язані з основною системою навчання.

В якості системи ДН у ВІТВ НТУ «ХПІ» використовується платформа системи Moodle, перевагою якої є можливість корегувати можливості системи зважаючи на особливості освітнього процесу у ВВНЗ. Система Moodle дозволяє не тільки засвоювати теоретичні знання з навчальних дисциплін, але додатково надає педагогу можливість створювати різноманітні тестові завдання для контролю засвоєння матеріалу.

Технічне забезпечення навчання у ВІТВ НТУ «ХПІ» складають: Українська телекомунікаційна мережа; інститутська локальна мережа, що об'єднує волоконно-оптичними лініями зв'язку усі навчальні корпуси інституту, бібліотечний сайт інституту, а також забезпечує доступ до внутрішніх інформаційних ресурсів локальної мережі усіх курсантських гуртожитків інституту. У локальній мережі працює освітній портал, на якому розміщені навчально-методичні матеріали практично всіх курсів, що викладаються в інституті.

На сучасному етапі відбулися суттєві зміни у розвитку інформаційно-комунікаційних технологій - це поява соціального сервісу, який отримав назву Web 2.0, розгортання відкритих навчальних ресурсів та програмного забезпечення. У свою чергу це привело до якісних змін у педагогічних підходах і появи терміну "мережна педагогіка" або "педагогіка 2.0". Мережа Інтернет перестає бути каналом, що дозволяє одержати доступ до окремого ресурсу. Мережа Інтернет сьогодні сама стає ресурсом. Це дозволяє вирішувати нові педагогічні задачі, реалізовувати навчальну діяльність, що не мислиться і не реалізується поза мережею [5, 12].

Проте, в процесі навчання керівників фізичної підготовки, поряд з явними перевагами систем ДН,

науковці [7, 11] вбачають ряд недоліків, до яких відносять:

- відсутність безпосереднього контакту курсанта і викладача;
- велику трудомісткість і необхідність значних матеріальних витрат на розробку дистанційних курсів;
- необхідність формування додаткової мотивації та самостійності у курсантів;
- високу залежність від якості роботи Інтернету та технічної підтримки систем;
- відсутність достатньої кількості ІТ-фахівців у сфері ДН [11].

Передовий досвід вітчизняних цивільних закладів вищої освіти доводить, що впровадження змішаного навчання з використанням інтернет-адаптованого навчально-методичного забезпечення із врахуванням вимог кредитно-модульної організації навчального процесу дозволяє значно покращити якість освітнього процесу. Для студентської молоді створюється навчально-методичне забезпечення нового покоління: повністю адаптованого до Інтернету, з використанням багатьох способів представлення інформації (відео, анімація, звук тощо).

**Висновки.** Проведений аналіз системи ДН у ВІТВ НТУ «ХПІ» свідчить про можливість використання даної системи для створення сучасних технологій дистанційного навчання керівників форм фізичної підготовки (дистанційних курсів) та формування єдиного освітнього інформаційного простору даної спільноти для СБіО.

**Перспективи подальших досліджень.** Перспективи подальшого використання ДН в процесі навчання керівників форм фізичної підготовки СБіО ми пов'язуємо із розробкою та впровадженням окремих дистанційних курсів на основі «Модульно-рейтингової системи підготовки офіцерів-керівників занять з фізичної підготовки» [13].

## References

1. Olkhoviy O. *Theoretical and methodical bases of professional-directed physical training of cadets of higher military educational institutions of the Armed Forces of Ukraine*. Kharkiv: KhNUPS; 2012. 367 p. [Ukrainian]
2. Petruk A. Methodical level of officers as a component of physical training subdivision. *Scientific and Pedagogical Problems of Physical Culture / Physical culture and Sports*. Kyiv: NPDU. 2017; 3K(84): 352-8. [Ukrainian]
3. Andreas A, Romanchuk S, Afonin V, Lesko O, Dunets-Lesko A. Modern Technologies of Unit Commanders' Methodical Competence Formation as to Carrying out Forms of Physical Training. *JMBS*. 2017; 6(9): 5-10. [Ukrainian] DOI: 10.26693/jmbs02.07.005
4. Dimova AL. Osnovnyie napravleniya nauchnyih issledovaniy v oblasti informatizatsii po fizicheskoy kulture i sportu. *Teoriya i praktika fizicheskoy kultury*. 2011; 12: 40-3. [Russian]
5. Kukhareno VM. *Teoriia ta praktyka zmishanoho navchannia*. Kharkiv: NTU «KhPI», KP «Miskdruk»; 2016. 284 p. [Ukrainian]
6. Kudin AP. *Informatsiino-komunikatsiini tekhnolohii v navchanni*. Lutsk: Volyn-polihraf; 2012. 415 p. [Ukrainian]
7. Sushchenko AV. Informatsiino-komunikatsiini tekhnolohii i zasoby navchannia v profesiinii pidhotovtsi maibutnikh fakhivtsiv fizychnoho vykhovannia i sportu. *Visnyk Zaporizkoho natsionalnoho universytetu. Seriya «Fizychno vykhovannia i sport»*. 2012; 1(7): 104-11. [Ukrainian]

8. Batsrovska IV. The use of distance technology in a credit-modular system of education in universities. Theory and methods of education management. 2011; 6. [digital resource]. Available from: [http://umo.edu.ua/images/content/nashi\\_vydanya/metod\\_upr\\_osvit/v\\_6/3.pdf](http://umo.edu.ua/images/content/nashi_vydanya/metod_upr_osvit/v_6/3.pdf)
9. Hadiullina RR, Chinkin AS. Using the distance learning in higher education of physical culture [digital resource]. *Announcer of Russian Peoples' Friendship University, a series of "Informatization of Education"*. 2014; 4. Available from: [http://193.232.218.45/vestnik.aspx?id=2012\\_4](http://193.232.218.45/vestnik.aspx?id=2012_4)
10. Myhovych S.M., Tverezovska N.T. Review of the current state of distance learning in Ukraine. *Scientific announcer of the National university of bioresources and of Ukraine*. 2011; 59(Part 2): 320-9.
11. Shandyhos HA, Shandyhos VI, Ladyka PI. Dystantsiynе navchannya v systemi pidhotovky fakhivtsiv z fizychnoi kul'tury i sportu [Distance learning in the system of training specialists in physical culture and sports]. *Naukovyi chasopys seriya 15 «Naukovo-pedahohichni problemy fizychnoi kul'tury / fizychna kultura i sport» Kyiv, NPU imeni MP Drahomanova*. 2015; 5K(61): 270–3. [Ukrainian]
12. Kukharenko VM. Pro systemu dystantsiynoho navchannya u vidkrytomu dystantsiynomu kursi [About the system of distance learning in the open distance course]. *Informatsiyni tekhnolohiyi v sviti*. 2012; 1: 32-42. [Ukrainian] doi: 10.14308/ite000297
13. Olkhovyi OM. Otsinka mozhlyvosti zastosuvannya modulnoi systemy navchannya pry orhanizatsiyi navchalnoho protsesu pidhotovky ofitseriv-kerivnykiv zanyat z fizychnoi pidhotovky [Assessment of the possibility of using a modular training system in organizing the training process for training officers-leaders in physical training]. *Moloda sportyvna nauka Ukrainy*. 2005; 9(3): 30-5. [Ukrainian]

УДК 796.01

# **СИСТЕМА ДИСТАНЦИОННОГО ОБУЧЕНИЯ РУКОВОДИТЕЛЕЙ ФОРМАМ ФИЗИЧЕСКОЙ ПОДГОТОВКИ**

**Корчагин М. В., Ольховой О. М., Баркатов И. В., Гунченко В. О., Цепляев Ю. В.**

**Резюме.** Одной из задач профессионально-прикладной физической подготовки будущих офицеров является формирование у них умений и навыков организации и проведения форм физической подготовки с подчиненным личным составом. Инструментом реализации определенной задачи может быть система дистанционного обучения.

Дистанционное обучение – это открытая система обучения, предусматривающая активное общение между преподавателем и учеником с помощью современных информационно-компьютерных технологий. Проблема становления и развития дистанционного обучения приобрела важное значение для образовательного процесса в нашей стране, однако в системе подготовки руководителей форм физической подготовки сектора безопасности и обороны этой проблеме не уделялось достаточного внимания.

**Цель работы** – определение возможности использования интерактивной системы дистанционного обучения в учебно-воспитательном процессе будущих руководителей форм физической подготовки.

Для достижения цели исследования, изучения и анализа информации по вопросам использования дистанционного обучения были применены теоретический анализ, систематизация и обобщение данных научно-методических источников и руководящих документов по определенной проблематике.

По мнению авторов, дистанционное обучение – это организованный средствами информационно-компьютерных технологий процесс, основанный на использовании дистанционного курса, которому присущи все особенности обычного (очного) учебного процесса. Проведенный анализ системы дистанционного обучения в Военном институте танковых войск Национального технического университета «Харьковский политехнический институт» свидетельствует о возможности использования данной системы для создания современных технологий дистанционного обучения руководителей форм физической подготовки и формирования единого образовательного информационного пространства данного общества сектора безопасности и обороны Украины.

**Ключевые слова:** дистанционное обучение, профессионально-прикладная физическая подготовка, руководители форм физической подготовки.

UDC 796.01

# **System of Distance Training of Physical Training Instructors**

**Korchagin M. V., Olkhovoy O. M., Barkatov I. V., Gunchenko V. A., Tseplyaev Yu. V.**

**Abstract.** One of the tasks of professionally applied physical training of future officers is to develop their skills to organize and carry out the forms of physical training with subordinated personnel. This task is solved by obtaining the theoretical knowledge and methodological skills in a higher military education institution. Like a variant of this process a distance learning system may be proposed. Distance learning is an open educational

system that involves active communication between the teacher and the student with the means of modern information and computer technologies. The problem of formation and development of distance learning has become important for the educational process in our country; however, this task has not received sufficient attention in the system of training the physical training instructors in the security and defense sector.

*The purpose of the study* was to determine the possibilities of performing the interactive system of distance learning in the education process of future instructors of physical training.

*Material and methods.* A theoretical analysis, systematization and generalization of scientific-methodological sources data and managing documents on certain problems were applied to achieve the research objective.

*Results and discussion.* The Moodle platform was used as a system of distance education in Military Institute of Armed Forces of National Technical University "Kharkiv Polytechnic Institute". Its advantage is the ability to adjust the system's capabilities due to the peculiarities of the educational process in university. Moodle system does not only assimilate theoretical knowledge in the subject, but also provides the teacher with the ability to create a variety of test tasks to control the understanding of the material.

There is the following technical support for training at University "Kharkiv Polytechnic Institute": Ukrainian telecommunication network; a university LAN that integrates fiber optic links with all academic buildings, the Institute's library site, which provides access to internal LAN resources for all cadets. There is an educational portal on the local network, which contains educational and methodical materials of practically all courses taught at the university.

A special role is played by the learning management system (virtual learning environment), i.e. software designed to organize the learning process, and include the environments of the developer, teacher and cadet. This model of using remote technologies allows to indirectly control the personal training of cadets via the means of telecommunications and the Internet, and lays out opportunities for the implementation of the pedagogical principle of lifelong education. The university distance learning system, as an integral part of the general system of education, consists of methodological, organizational, personnel, software, technical equipment, which are connected with the basic system of training.

*Conclusion.* According to the authors, distance learning is a process organized on the basis of information and computer technologies, based on the distance course performance, which has all the features of a regular (full-time) education process. The conducted analysis of the distance learning system of Military Institute of Armed Forces of National Technical University "Kharkiv Polytechnic Institute" shows the possibility of applying this system to create a modern technology of distance learning of physical training instructors and to create a single educational information space for representatives of Ukrainian security and defense sector.

**Keywords:** distance learning, professionally applied physical training, physical training instructors.

*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 06.06.2019 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування



DOI: 10.26693/jmbs04.05.395

УДК 796.015:37.046

Чернозуб А. А., Адамович Р. Г., Штефюк І. К.

## НАУКОВЕ ОБГРУНТУВАННЯ СТРУКТУРИ ТА ЗМІСТУ ТРЕНУВАЛЬНОГО НАВАНТАЖЕННЯ СПОРТСМЕНІВ, ЯКІ СПЕЦІАЛІЗУЮТЬСЯ У РУКОПАШНОМУ БОЇ

Чорноморський національний університет ім. Петра Могили, Миколаїв, Україна

chernozub@gmail.com

Рукопашний бій, який набув у теперішній час значної популярності, включає різні техніко-тактичні елементи та є складним в координаційному відношенні видом єдиноборств, успішність в якому потребує наявності у спортсменів відповідних фізичних та психологічних якостей. Тренування у рукопашному бою включають вправи, спрямовані на розвиток швидкості, сили, силової витривалості, які створюють значні навантаження на організм спортсменів. Це потребує постійного контролю функціонального стану спортсменів в процесі тренувальних циклів, а також прогнозування його змін під впливом навантажень, які постійно збільшуються у підготовчому періоді. Для оцінювання функціонального стану на різних етапах підготовки та побудови моделей прогнозу його змін під впливом навантаження необхідно розробити структуру та зміст типового тренування для спортсменів, що займаються рукопашним боєм з повним та частковим контактом з супротивником. Застосування розробленого типового тренування у якості тестового навантаження дозволить визначити динаміку психофізіологічних показників спортсменів у стандартизованих умовах та на цій основі розробити модель прогнозу зміни функціонального стану по значенням інформативних показників до тренування.

**Мета роботи** – обґрунтування структури та змісту типового тренування спортсменів різного рівня підготовленості, що спеціалізуються у рукопашному бої.

Для досягнення мети роботи нами було розроблено Анкету, яку було запропоновано 30 тренерам з рукопашного бою. Питання анкети стосувалися структури та змісту тренування з рукопашного бою для спортсменів, що займаються рукопашним боєм з повним та частковим контактом з супротивником. Результати анкетування було оброблено статистично з використанням дескриптивної статистики та методу аналізу альтернативних ознак.

Розроблена на основі проведеного анкетування структура тестового тренування включала загальноприйняті складові (вступну, основну та заключну). Основна частина тренування складалася

з технічної, тактичної та фізичної підготовки. Наповнення цих складових залежало від рівня підготовленості спортсменів (треновані або початківці) та варіанту рукопашного бою (з повним або з частковим контактом з супротивником).

На думку експертів, спеціальна підготовка спортсменів, що займаються рукопашним боєм, повинна бути спрямована на розвиток та вдосконалення швидкості, спритності, сили, спеціальної витривалості, гнучкості.

Зміст основної частини тренувань залежить від виду рукопашного бою (фул або семі) та рівня спортивної підготовленості спортсменів (треновані або початківці). У кожному випадку зміст кожної частини тренування обирається тренером в залежності від функціональних можливостей конкретного спортсмена. При фул-контакті фізична підготовка спрямована на розвиток у спортсменів переважно вибухової сили та силової витривалості, підвищення рівня внутрішньом'язової та міжм'язової координації. При семі-контакті – на підвищення функціональних можливостей організму в умовах аеробного режиму енергозабезпечення, а також швидкості та витривалості на тлі високої влучності.

У початківців, що займаються рукопашним боєм, в залежності від спеціалізації, фізична підготовка спрямована на розвиток різних якостей, що визначається потребами обраного виду бою.

Проведені дослідження з використанням методу анкетування дозволили розробити узагальнену структуру тренувального заняття з рукопашного бою, яке може бути використано у якості тестового навантаження при прогнозуванні змін функціонального стану спортсменів.

**Ключові слова:** рукопашний бій, структура тренування, функціональний стан, повний та частковий контакт з супротивником.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Стаття є фрагментом планової науково-дослідної роботи факультету фізичного виховання та спорту Чорноморського національного університету ім. Петра Могили «Розробка та

реалізація інноваційних технологій оцінки та корекції функціонального стану людини під час фізичного навантаження в спорті і реабілітації», № держ. реєстрації 0117U007145.

**Вступ.** Рукопашний бій (РБ) у останні часи набув значної популярності у нашій країні. РБ включає різні техніко-тактичні елементи та є складним в координаційному відношенні видом єдиноборств, успішність в якому потребує наявності у спортсменів відповідних фізичних та психологічних якостей [1, 3, 8, 12]. Заняття з РБ спрямовані на формування навичок у веденні рукопашної сутички, виконання прийомів і дій, необхідних для знищення, виведення з ладу (полону) противника, на виховання спритності, сміливості, рішучості, психологічної стійкості, впевненості у власних силах, розвиток спритності, швидкості, сили [5]. Виконання технічних прийомів РБ, який є синтезом захисних дій руками та ногами з технікою захоплення, больових прийомів, задушень та кидань, пред'являє досить високі вимоги до адаптаційних здібностей спортсмена щодо ациклічних проявів динамічних та статичних зусиль [3, 10]. Тренування у РБ включають вправи, спрямовані на розвиток швидкості, сили, силової витривалості, що створює значні навантаження на організм спортсменів [7].

Успішність занять РБ пов'язана не лише з достатнім розвитком необхідних фізичних та психологічних якостей, а і зі збереженням та зміцненням здоров'я спортсменів [2, 9, 11].

Велике значення для тренерів та спеціалістів зі спортивної медицини має можливість не тільки визначення функціонального стану (ФС) в процесі тренувальних циклів, але й прогнозування його змін під впливом навантажень, які постійно збільшуються у підготовчому періоді [2, 4].

Для оцінювання ФС на різних етапах підготовки та побудови моделей прогнозу його змін під впливом навантаження необхідно було розробити структуру та зміст типового тренування для спортсменів, що займаються РБ з повним та частковим контактом з супротивником. Застосування розробленого типового тренування у якості тестового навантаження дозволило визначити динаміку психофізіологічних показників спортсменів у стандартизованих умовах та на цій основі розробити модель прогнозу зміни ФС по значенням інформативних показників до тренування [6]. Якщо в результаті використання моделі за показниками до тренування прогнозується погіршення ФС більше за норму реакції на навантаження, то спортсмен потребує зміни структури тренування, відпочинку або реабілітації.

Вищевикладене вказує на актуальність розроблення типової структури та змісту тренування спортсменів, що спеціалізуються у РБ, використання якого

у якості тестового дозволить визначити норму реакції кожного спортсмена, а також прогнозувати зміну ФС спортсменів в динаміці спортивної підготовки з метою оптимізації навантажень та, у разі необхідності, розроблення індивідуалізованих реабілітаційних заходів при несприятливому прогнозі.

**Мета роботи** – обґрунтування структури та змісту типового тренування спортсменів різного рівня підготовленості, що спеціалізуються у рукопашному бої.

**Матеріал і методи дослідження.** Для досягнення мети роботи нами було розроблено Анкету, яку було запропоновано 30 тренерам з РБ. Питання анкети стосувалися структури та змісту тренування з РБ для спортсменів, що займаються РБ з повним та частковим контактом з супротивником. Результати анкетування було оброблено статистично з використанням описової статистики та методу аналізу альтернативних ознак.

**Результати дослідження та їх обговорення.** В результаті аналізу анкет було визначено структуру типових тренувань спортсменів, що займаються РБ з повним контактом з супротивником (**табл. 1**), з частковим контактом (**табл. 2**) та для спортсменів-початківців (**табл. 3, 4**).

Зупинімося більш детально на змісті кожної структурної компоненти тренувального навантаження спортсменів, що займаються РБ, які найбільш дієві з точки зору експертів.

До загально-розвиваючих вправ, які використовуються при тренуваннях з РБ, було віднесено вправи, спрямовані на тренування м'язів кінцівок (виконуються з різних вихідних положень: зі стійки, з колін, сидячи, лежачи), плечового поясу, тулуба та шиї. Тренування м'язів рук передбачає згрібання, розгрібання, махи, обертання, відведення та приведення, ривки. Тренування м'язів ніг передбачало присідання, випригування, підскоки з різних положень, стрибки, пружні покачування у випадках, махові рухи. Для зміцнення м'язів шиї та тулубу запропоновано нахили, обертання і повороти голови, повороти, кругові рухи тулубом, піднімання ніг в положенні лежачи на спині. Окрім того, велике значення для розвитку навичок РБ мають вправи з партнером та з предметами (гумовий джгут, набивної м'яч, гантелі (0,5 кг), скакалки). Також відзначена роль вправ з використанням боксерських мішків, лап, маківар. При проведенні першого етапу тренувань можливо використання елементів акробатики, легкої атлетики, спортивних ігор.

На думку експертів, спеціальна підготовка спортсменів, що спеціалізуються в РБ, повинна бути спрямована на розвиток та вдосконалення швидкості, спритності, сили, спеціальної витривалості, гнучкості.

**Таблиця 1** – Структура тренування спортсменів, що займаються РБ з повним контактом з супротивником

| Складові тренування, (%) часу | Структурні компоненти       | Зміст навантаження                                                                                                                                     | Розподіл часу, % | Інтенсивність навантаження, % від max |
|-------------------------------|-----------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|---------------------------------------|
| Вступна частина (20±4,0)      | Загальна підготовка         | Загально-розвиваючі вправи                                                                                                                             | 5,0±2,1          | 30-40                                 |
|                               | Спеціальна підготовка       | Спеціальні вправи                                                                                                                                      | 15±3,6           | 75-80                                 |
| Основна частина (70 ±4,6)     | Технічна підготовка         | Удосконалення техніки складних елементів                                                                                                               | 10±3,0           | 75-80                                 |
|                               | Тактична підготовка         | Корекція співвідношення структурних компонентів тактичних схем з урахуванням технічної майстерності, антропометричних даних та розвитку вибухової сили | 15±3,6           | 75-80                                 |
|                               |                             | Базова: підвищення рівня вибухової сили в умовах анаеробного режиму енергозабезпечення.                                                                | 10±3,0           | 75-80                                 |
|                               | Інтегральна підготовка      | Спеціалізована: підвищення рівня внутрішньо-м'язової та міжм'язової координації                                                                        | 10±3,0           | 75-80                                 |
|                               |                             | Реалізація технічної майстерності в сукупності з індивідуальним рівнем розвитку потужності в процесі проведення коригуючих спарингів                   | 25±4,3           | 75-80                                 |
| Заключна частина (10±3,0)     | Розслаблення та відновлення | Обговорення важливих моментів, які виникли в процесі тренувальних занять                                                                               | 10±3,0           | -                                     |
|                               |                             | Виконання комплексу відновлювальних вправ                                                                                                              | 10±3,0           | -                                     |

**Таблиця 2** – Структура тренування спортсменів, що займаються РБ з повним контактом з супротивником

| Складові тренування, (%) часу | Структурні компоненти       | Зміст навантаження                                                                                                                                                | Розподіл часу, % | Інтенсивність навантаження, % від max |
|-------------------------------|-----------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|---------------------------------------|
| Вступна частина (20±4,0)      | Загальна підготовка         | Загально-розвиваючі вправи                                                                                                                                        | 5,0±2,1          | 30-40                                 |
|                               | Спеціальна підготовка       | Спеціальні вправи                                                                                                                                                 | 15±3,6           | 75-80                                 |
| Основна частина (70 ±4,6)     | Технічна підготовка         | Удосконалення техніки простих і складних елементів                                                                                                                | 20±4,0           | 75-80                                 |
|                               | Тактична підготовка         | Корекція співвідношення структурних компонентів тактичних схем з урахуванням технічної майстерності, антропометричних даних, швидкості, влучності та витривалості | 20±4,0           | 75-80                                 |
|                               |                             | Базова: підвищення функціональних можливостей організму в умовах аеробного режиму енергозабезпечення                                                              | 5,0±2,1          | 75-80                                 |
|                               | Інтегральна підготовка      | Спеціалізована: підвищення швидкості та витривалості на тлі високої влучності                                                                                     | 10±3,0           | 75-80                                 |
|                               |                             | Реалізація технічної майстерності в сукупності з індивідуальним рівнем розвитку швидкості та влучності в процесі проведення тренувальних спарингів                | 15±3,6           | 75-80                                 |
| Заключна частина (10±3,0)     | Розслаблення та відновлення | Обговорення важливих моментів, які виникли в процесі тренувальних занять                                                                                          | 10±3,0           |                                       |

**Таблиця 3** – Структура тренування спортсменів - початківців, що займаються РБ з повним контактом з супротивником

| Складові тренування, (%) часу | Структурні компоненти       | Зміст навантаження                                                                                                        | Розподіл часу, % | Інтенсивність навантаження, % від max |
|-------------------------------|-----------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|---------------------------------------|
| Вступна частина (20±4,0)      | Загальна підготовка         | Загально-розвиваючі вправи                                                                                                | 15±3,6           | 30-40                                 |
|                               | Спеціальна підготовка       | Спеціальні вправи                                                                                                         | 5,0±2,1          | -                                     |
| Основна частина (70 ±4,6)     | Технічна підготовка         | Вивчення простих та складних елементів                                                                                    | 25±4,3           | -                                     |
|                               | Тактична підготовка         | Побудова тактичних схем на основі взаємозв'язку технічних елементів з рівнем індивідуального розвитку силових можливостей | 25±4,3           | 30-40                                 |
|                               | Фізична підготовка          | Базова: розвиток переважно вибухової сили та силової витривалості                                                         | 20±4,0           | 30-40                                 |
|                               |                             | Спеціалізована: підвищення рівня внутрішньом'язової та міжм'язової координації                                            | 10±3,0           | 75-80                                 |
| Заклучна частина (10±3,0)     | Розслаблення та відновлення | Виконання комплексу відновлювальних вправ                                                                                 | 10±3,0           | -                                     |

**Таблиця 4** – Структура тренування спортсменів - початківців, що займаються РБ з частковим контактом з супротивником

| Складові тренування, (%) часу | Структурні компоненти       | Зміст навантаження                                                                                                        | Розподіл часу, % | Інтенсивність навантаження, % від max |
|-------------------------------|-----------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|---------------------------------------|
| Вступна частина (20±4,0)      | Загальна підготовка         | Загально-розвиваючі вправи                                                                                                | 15±3,6           | 30-40                                 |
|                               | Спеціальна підготовка       | Спеціальні вправи                                                                                                         | 5,0±2,1          | -                                     |
| Основна частина (70 ±4,6)     | Технічна підготовка         | Вивчення простих та складних елементів                                                                                    | 25±4,3           | -                                     |
|                               | Тактична підготовка         | Побудова тактичних схем на основі взаємозв'язку технічних елементів з рівнем індивідуального розвитку силових можливостей | 30±4,6           | 30-40                                 |
|                               | Фізична підготовка          | Базова: розвиток фізичних якостей (швидкості, витривалості, координаційних здібностей)                                    | 15±3,6           | 30-40                                 |
| Заклучна частина (10±3,0)     | Розслаблення та відновлення | Виконання комплексу відновлювальних вправ                                                                                 | 10±3,0           | -                                     |

Для розвитку швидкісно-силових якостей можуть бути використані кидки набивного м'яча однією та двома руками з різних положень, або В упорі лежачи згинання та розгинання рук (з ударами перед грудьми, над головою, за спиною). Присідання і вистрибування з положення бойової стійки, різні вправи в човнику, стрибки на одній і двох ногах в полуприсяді.

Для розвитку суто швидкісних якостей можуть застосовуватися біг з прискоренням, зі зміною швидкості і напрямку руху, з низького і високого старту, ривки, швидкісні рухи на певний сигнал тощо.

Для вдосконалення спритності можуть бути використані елементи акробатики, естафети, до яких включені елементи, що потребують прояву не тільки спритності але і гарної координації рухів.

Вдосконалення гнучкості може бути проведено з використанням махових рухів ногами і руками, нахилів, кругових рухів тулубом, пружинистих похитувань в випадах, розтяжки ніг в парах і по одному (динамічна, статична, ізометрична, на тренажерах), шпагатів інших вправ на розтягування.

Оскільки витривалість є однією з необхідних якостей спортсмена вправи на її розвиток та



удосконалення також повинні бути включені у спеціальну підготовку. До цих вправ відносяться багаторазові повторення рухів, призначених для нападу та захисту, з легким навантаженням, біг на довгі дистанції.

До основної частини тренування відноситься технічна, тактична та фізична підготовка. Зміст основної частини тренувань залежить від виду РБ (фул або семі) та рівня спортивної підготовленості спортсменів (треновані або початківці). У кожному випадку зміст кожної частини тренування обирається тренером в залежності від функціональних можливостей конкретного спортсмена.

Техніко-тактична підготовка починається з відпрацювання бойової стійки, переходу з однієї стійки в іншу і назад, змін положення, присідання, вистрибування в стійці, не змінюючи центр ваги і положення ніг тощо. Важливою частиною кожного тренування є удосконалення базової техніки РБ. Відпрацьовуються прийоми боротьби у положенні лежачи, у положенні стоячи. Важливими елементами тренування спортсменів є відпрацювання кидків в нападі через спину, кидкових комбінацій, контрприймів від кидків, кидків в контратаці, ударної техніки рук та ніг.

Призначення фізичної підготовки спортсменів залежить від виду РБ. При фул-контакті фізична підготовка спрямована на розвиток у спортсменів переважно вибухової сили та силової витривалості, підвищення рівня внутрішньом'язової та міжм'язової координації. При семі-контакті - на підвищення функціональних можливостей організму в умовах аеробного режиму енергозабезпечення, а також швидкості та витривалості на тлі високої влучності.

У початківців, що займаються РБ, в залежності від спеціалізації, фізична підготовка спрямована на розвиток різних якостей (табл. 3, 4), що визначається потребами обраного виду бою.

На рис. 1 наведено узагальнену структуру тренувального заняття з РБ, в який враховано його особливості.

**Висновок.** Таким чином, проведені дослідження з використанням методу анкетування дозволили розробити узагальнену структуру тренувального заняття з РБ, яке може бути використано у якості тестового навантаження при прогнозуванні змін ФС спортсменів.

**Перспективою подальших досліджень** є визначення критеріїв оцінювання функціонального стану спортсменів, що займаються рукопашним боєм, на різних етапах підготовки.

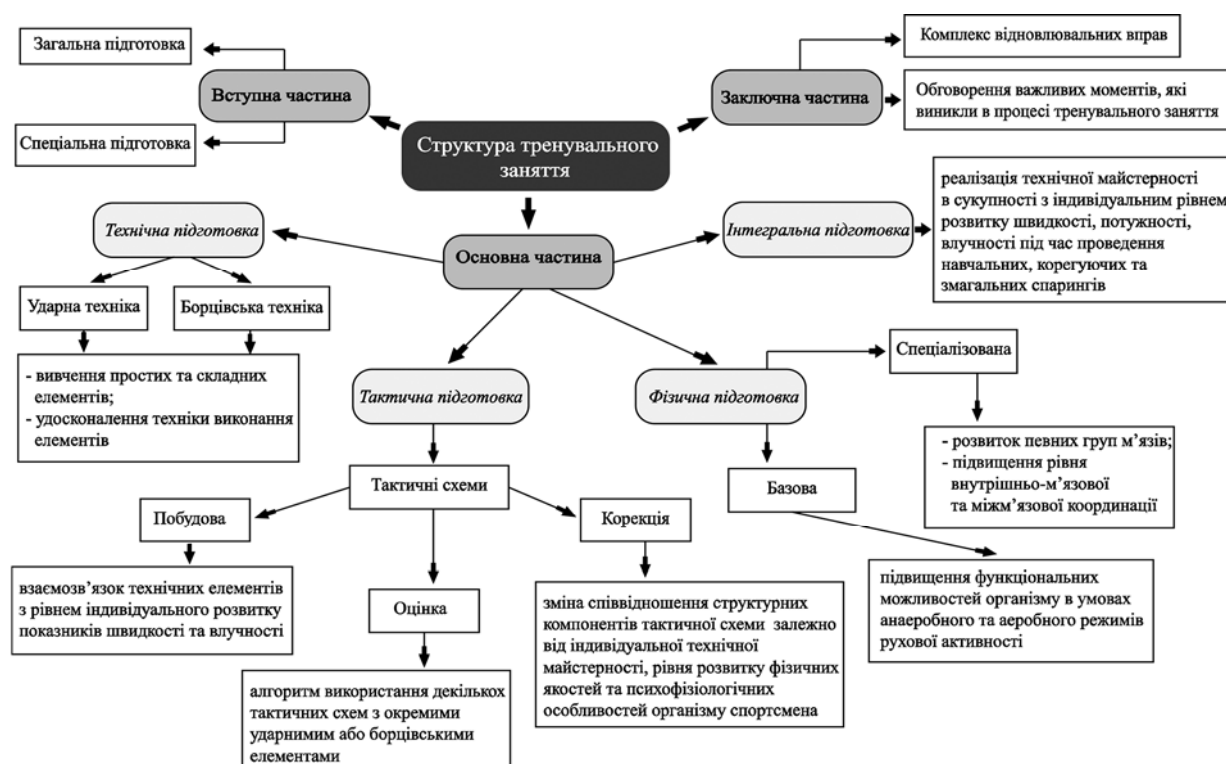


Рис. 1. Узагальнена структура тренувального заняття з рукопашного бою

## References

1. Ashkinazi SM, Klimov KV. *Bazovaya tekhnika rukopashnogo boya kak sintez tekhniki sportivnykh edinoborstv* [Basic hand-to-hand combat technique as a synthesis of martial arts techniques]: ucheb-metod posobie. SPb: SPbGUFG im PF Lesgafta; 2006. 80 p. [Russian]
2. Dorofeyeva OYe. Kompleksna otsinka ta korektsiia funktsionalnogo stanu i rezervnykh mozhlyvostey orhanizmu sportsmeniv [Integrated assessment and correction of the functional state and reserve capabilities of the body of athletes]. *Sportyvna medytsyna i fizychna rehabilitatsiya*. 2016; 2: 25-30. [Ukrainian]
3. Kompaniets YuA. *Rukopashnyy boy* [Hand-to-hand Combat]: ucheb posobie. Lugansk: Lugan in-t vntr del; 2000. 282 p. [Russian]
4. Korneeva IT, Polyakov SD. Faktory riska razvitiya khronicheskogo fizicheskogo perenapryazheniya serdtsa u sportsmenov [Risk factors for the development of chronic physical heart overload in athletes]. *Teoriya i praktika fizicheskoy kultury*. 2001; 11: 50-2. [Russian]
5. Kostyukevych VM. *Teoriya i metodyka sportyvnoi pidhotovky (na prykladi komandnykh ihrovyykh vydiv sportu)* [Theory and method of sports training (for example, team playing sports)]. Navchalnyi posibnyk. Vinnytsya: Planer; 2014. 616 p. [Ukrainian]
6. Kochina ML, Chernozub AA, Kochin OV, Shtefyuk IK, Firsov OG. Model prognozu zminy funktsionalnogo stanu sportsmenov pid vplyvom trenuvalnogo navantazheniya [The Model for Predicting Changes in the Athlete's Functional State under the Influence of Training Load]. *Ukrainian journal of medicine, biology and sport*. 2019; 1(17): 283-91. [Ukrainian] doi: 10.26693/jmbs04.01.283
7. Muntyan VS. *Optimizatsiya spetsialnoyi pidgotovky v rukopashnomu boyu z urakhuvannyam indyvidualnykh osoblyvostey sportsmeniv* [Optimization of special training in hand-to-hand combat taking into account the individual characteristics of athletes]: Abstr. PhD. (Physical Ed&Sport.). Kharkiv; 2006. 20 p. [Ukrainian]
8. Chernozub AA, Kochina ML, Chaban IO, Adamovich RH, Shtefiuk IK. Pidvyshchennya efektyvnosti trenuvalnoyi ta zmagalnoyi diyalnosti sportsmenov, yaki spetsializuyutsya v rukopashnomu boyi, na osnovi vykorystannya indyvidualnykh psykhofiziologichnykh kharakterystyk [Increasing the Effectiveness of Training and Competitive Activities of Athletes Specializing in Hand-to-Hand Combat, Based Individual Psycho-Physiological Characteristics]. *Ukrainian journal of medicine, biology and sport*. 2017; 7(9): 69-74. [Ukrainian] doi: 10.26693/jmbs02.07.069
9. Platonov VN. *Sistema podgotovki sportsmenov v olimpiyskom sporte. Obshchaya teoriya i ee prakticheskie prilozheniya* [The system of training athletes in the Olympic sport. General theory and its practical applications]: uchebnik dlya stud vysshikh ucheb zavedeniy fiz vospitaniya i sporta. K: Olimpiyskaya literatura; 2004. 808 p. [Russian]
10. Serebryak VV, Popov SV, Kolosov ZV. Udoshkonalennya tekhniko-taktychnoy pidgotovky sportsmeniv rukopashnogo boya [Improvement of technical and tactical training of athletes in Hand-to-Hand Combat]. *Problemy fizychnogo vykhovannya i sportu*. 2010; 6: 105-8. [Ukrainian]
11. Abramov VV, Klapchuk VV, Nekhaneych OB, ta in. *Fizychna rehabilitatsiya, sportyvna medytsyna* [Physical rehabilitation, sports medicine]. Ed by VV Abramov & OL Smyrnova. Dnipropetrovsk: Zhurfond; 2014. 455 p. [Ukrainian]
12. Shillinford R. *Rukovodstvo po rukopashnomu boyu dlya spetspodrazdeleniy* [Hand-to-Hand Combat Manual for Special Forces]. Per s angl A Kulikova. M: FAIR-PRESS; 2002. 352 p. [Russian]

УДК 796.015:37.046

# НАУЧНОЕ ОБОСНОВАНИЕ СТРУКТУРЫ И СОДЕРЖАНИЯ ТРЕНИРОВОЧНОЙ НАГРУЗКИ СПОРТСМЕНОВ, СПЕЦИАЛИЗИРУЮЩИХСЯ В РУКОПАШНОМ БОЕ

Чернозуб А. А., Адамович Р. Г., Штефюк И. К.

**Резюме.** Рукопашный бой, который вступил в настоящее время значительную популярность, включая различные технико-тактические элементы, и является сложным в координационном отношении видом единоборств, успешность в котором требует наличия у спортсменов соответствующих физических и психологических качеств. Тренировка в рукопашном бое включают упражнения, направленные на развитие быстроты, силы, силовой выносливости, которые создают значительные нагрузки на организм спортсменов. Это требует постоянного контроля функционального состояния спортсменов в процессе тренировочных циклов, а также прогнозирования его изменений под воздействием нагрузок, которые постоянно увеличиваются в подготовительном периоде.

Для оценки функционального состояния на разных этапах подготовки и построения моделей прогноза его изменения под влиянием нагрузки необходимо разработать структуру и содержание типового тренировочного цикла для спортсменов, занимающихся рукопашным боем с полным и частичным контактом с противником. Применение разработанного типового тренировочного цикла в качестве тестовой нагрузки позволит определить динамику психофизиологических показателей спортсменов в стандартизированных условиях и на этой основе разработать модель прогноза изменения функционального состояния по значению информативных показателей до тренировки.

Цель работы – обоснование структуры и содержания типового тренировки спортсменов разного уровня подготовленности, специализирующихся в рукопашном бое.

Для достижения цели работы нами был разработан анкету, которую было предложено 30 тренерам по рукопашному бою. Вопросы анкеты касались структуры и содержания тренировки по рукопашному бою для спортсменов, занимающихся рукопашным боем с полным и частичным контактом с противником. Результаты анкетирования было обработано статистически с использованием дескриптивной статистики и метода анализа альтернативных признаков.

Разработанная на основе проведенного анкетирования структура тестового тренировки включала общепринятые составляющие (вводную, основную и заключительную). Основная часть тренировки состояла из технической, тактической и физической подготовки. Наполнение этих составляющих зависело от уровня подготовленности спортсменов (тренируемые или начинающие) и варианта рукопашного боя (с полным или частичным контактом с противником).

По мнению экспертов, специальная подготовка спортсменов, занимающихся рукопашным боем, должна быть направлена на развитие и совершенствование быстроты, ловкости, силы, специальной выносливости, гибкости.

Содержание основной части тренировок зависит от вида рукопашного боя (фул или семи) и уровня спортивной подготовленности спортсменов (тренируемые или начинающие). В каждом случае содержание каждой части тренировки избирается тренером в зависимости от функциональных возможностей конкретного спортсмена. При фул-контакте физическая подготовка направлена на развитие у спортсменов преимущественно взрывной силы и силовой выносливости, повышение уровня внутримышечной и межмышечной координации. При семи-контакте – повышение функциональных возможностей организма в условиях аэробного режима энергообеспечения, а также скорости и выносливости на фоне высокой точности.

У начинающих, занимающихся рукопашным боем, в зависимости от специализации, физическая подготовка направлена на развитие различных качеств, определяется потребностями выбранного вида боя.

Проведенные исследования с использованием метода анкетирования позволили разработать обобщенную структуру тренировочного занятия по рукопашному бою, которое может быть использовано в качестве тестовой нагрузки при прогнозировании изменений функционального состояния спортсменов.

**Ключевые слова:** рукопашный бой, структура тренировки, функциональное состояние, полный и частичный контакт с противником.

UDC 796.015: 37.046

**Scientific Substantiation of the Structure and Content of the Training Load of Athletes specializing in Hand-to-Hand Combat**  
**Chernozub A. A., Adamovich R. G., Shtefyuk I. K.**

**Abstract.** Hand-to-hand combat has become rather popular recently. It includes various technical and tactical elements and is a difficult form of martial arts from the viewpoint of coordination. Hand-to-hand combat requires appropriate physical and psychological qualities of an athlete. Training in the hand-to-hand combat includes exercises aimed at developing speed, strength, strength endurance, which create significant body loads for athletes. This requires constant monitoring of the functional state of athletes during the training cycles, as well as predicting its changes under the influence of loads, which are constantly increasing in the preparatory period.

To assess the functional state at different stages of preparation and building models for predicting its change under the influence of the load, it is necessary to develop the structure and content of a typical workout for athletes engaged in hand-to-hand combat with full and semi contact with an opponent. The application of the developed standard training as a test load will allow determining the dynamics of the psycho-physiological indicators of athletes in standardized conditions and on this basis develop a model for predicting changes in functional state by the value of informative indicators before training.

*The purpose of the work* was to substantiate the structure and content of a typical training of athletes of different levels of preparedness, specializing in hand-to-hand combat.

*Material and methods.* To achieve the goal of work, we developed a questionnaire, which was offered to 30 trainers in hand-to-hand combat. The questionnaire related to the structure and content of training with hand-to-hand combat for athletes involved in hand-to-hand combat with full and semi contact with an opponent. The results of the survey were processed statistically using descriptive statistics and the method of analysis of alternative signs.

*Results and discussion.* Developed on the basis of the carried out survey, the structure of the test workout included the generally accepted components (introductory, main and final). The main part of the training consisted of technical, tactical and physical training.

The filling of these components depended on the level of preparedness of athletes (trained or beginners) and the option of hand-to-hand combat (with full or semi contact with the enemy).

According to experts, special training for athletes involved in hand-to-hand combat should be aimed at developing and improving speed, agility, strength, special endurance, flexibility. The content of the main part of the training depends on the type of hand-to-hand combat (full or semi) and the level of athletic fitness of athletes (trained or beginners). In each case, the content of each part of the workout is chosen by the coach, depending on the functionality of a particular athlete. With full contact, physical training was aimed at developing predominantly explosive strength and strength endurance in athletes, increasing the level of intramuscular and intermuscular coordination. With a semi contact, there was an increase in the functional body capabilities in the conditions of the aerobic mode of energy supply, as well as speed and endurance on the background of high accuracy. For beginners involved in hand-to-hand combat, depending on their specialization, physical training was aimed at developing various qualities, determined by the needs of the chosen type of combat.

*Conclusions.* Conducted studies using the questionnaire method allowed us to develop the generalized structure of a training session in hand-to-hand combat which can be used as a test load for predicting changes in athletes' functional state.

**Keywords:** hand-to-hand combat, structure of the training, functional state, full and semi contact with an opponent.

*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 06.06.2019 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування