



RS Global

# INTERNATIONAL

## Scientific and Practical CONFERENCE

.....

### International Trends in Science and Technology

**Proceedings of the  
XX International Scientific and  
Practical Conference**

**International Trends in  
Science and Technology**

**Vol.2, December 28, 2019,  
Warsaw, Poland**

Copies may be made only from legally acquired originals.  
A single copy of one article per issue may be downloaded for personal use (non-commercial research or private study). Downloading or printing multiple copies is not permitted. Electronic Storage or Usage Permission of the Publisher is required to store or use electronically any material contained in this work, including any chapter or part of a chapter. Permission of the Publisher is required for all other derivative works, including compilations and translations. Except as outlined above, no part of this work may be reproduced, stored in a retrieval system or transmitted in any form or by any means without prior written permission of the Publisher.

**ISBN 978-83-955313-8-5**

© RS Global Sp. z O.O.;  
© The Authors

**RS Global Sp. z O.O.  
Warsaw, Poland  
2019**

**Founder:**  
RS Global Sp.z O.O.,  
Scholarly Publisher  
Warsaw, Poland

**Publisher Office's  
address:**

Dolna 17, lok. A\_02  
Warsaw, Poland,  
00-773

E-mail:  
rsglobal.poland@gmail.com

The authors are fully responsible for the facts mentioned in the articles. The opinions of the authors may not always coincide with the editorial boards point of view and impose no obligations on it.

## CONTENTS

### AGRICULTURE

- Ахмедова Ш. И., Балтаев У. С., Сапарбаева Н. К., Шамуратов С. Х.*  
ИССЛЕДОВАНИЯ ПО ПОЛУЧЕНИЮ МАСЛА ЭКСТРАКЦИЕЙ ЗЕРЕН КУКУРУЗЫ СОРТА  
УЗБЕКИСТОН 601..... 3

### CHEMISTRY

- Sabadash N. I., Fesych I. V., Serhiienko A. R.*  
SURFACE TREATMENT OF IRON OXIDE PIGMENTS FOR USING IN LIPSTICK..... 6

### MEDICINE

- Igor Verbitsky*  
PECULIARITIES OF ADHESIOLYSIS AND PREVENTION OF MISCONDUCTIVITY IN  
PATIENTS WITH ACUTE ALUMINUM INTESINATION..... 10

- Panasenko M. O., Samura B. B., Klimenko V. I., Samura T. O.*  
QUALITY OF LIFE AND CARDIAC FUNCTION IN PATIENTS WITH MULTIPLE  
MYELOMA DEPENDING ON RENAL FUNCTION..... 13

- Timercan T. V.*  
ISOPROTERENOL-INDUCED ANIMAL MODEL OF MYOCARDIAL INFARCTION..... 16

- Бронікова Світлана Анатоліївна, Оганісян Михайло Сергійович*  
КОМУНІКАТИВНА ТЕХНОЛОГІЯ ВЗАЄМОДІЇ З АГРЕСИВНИМ ПАЦІЄНТОМ..... 19

- Бублій Ю. С., Видиборець С. В.*  
ПАТОГЕНЕЗ РОЗВИТКУ ТРОМБОЗІВ У ХВОРИХ НА Rh-НЕГАТИВНІ  
МІЄЛОПРОЛІФЕРАТИВНІ НОВОУТВОРЕННЯ..... 22

- Велігоцький О. М., Рибак І. М., Страховецький В. С.,  
Леонов А. В., Денисюк І. О., Чеботарьов О. С.*  
ВИБІР ХІРУРГІЧНОЇ ТАКТИКИ ПРИ ЛАПАРОСКОПІЧНІЙ КОРЕКЦІЇ ГРИЖІ  
СТРАВОХІДНОГО ОТВОРУ ДІАФРАГМИ У ПОЄДНАННІ З ЖОВЧНО-КАМ'ЯНОЮ  
ХВОРОБОЮ..... 27

- Видиборець С. В., Борисенко Д. О.*  
СУЧАСНІ МЕТОДИ ДІАГНОСТИКИ ТА ПРОГНОЗУ ПРИ УРОТЕЛІАЛЬНОМУ РАКУ  
СЕЧОВОГО МІХУРА: ЗНАЧЕННЯ АНЕМІЇ..... 29

- Марина Гаманюк, Анатолий Вишневецкий*  
МИКРОБИОЛОГИЧЕСКИЕ И ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ В  
ДИАГНОСТИКЕ ЛЕГОЧНОГО ТУБЕРКУЛЁЗА..... 36

- Головацький А. С., Добрянська Е. С., Піщур Д. Ю., Вацик Н. С., Йовбак Т. В.*  
ЩІЛЬНІСТЬ ЛІМФОЦИТІВ У ЧАСТОЧКАХ ЗАГРУДНИННОЇ ЗАЛОЗИ БІЛИХ ЩУРІВ  
В НОРМІ ТА ПРИ ВПЛИВІ СОЛЕЙ ВАЖКИХ МЕТАЛІВ ВПРОДОВЖ ДВОХ МІСЯЦІВ. 39

- Лазуренко В. В., Звягіна Н. Ю., Проценко О. С., Ремньова Н. О.*  
МОРФОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ПЛАЦЕНТИ ЖІНОК ПРИ ВИКОРИСТАННІ РІЗНИХ  
ВИДІВ МЕТОДІВ КОРЕКЦІЇ ДИСКООРДИНАЦІЇ ПОЛОГОВОЇ ДІЯЛЬНОСТІ..... 43

- Милюшина Я. А., к.м.н. Милюшина И. Н., Саматаева А. Т., Армиякызы А.*  
ПРОБЛЕМЫ ОСВОЕНИЯ ПРАКТИЧЕСКИХ НАВЫКОВ У СТУДЕНТОВ 2 КУРСА  
ИНОСТРАННОГО ОТДЕЛЕНИЯ СПЕЦИАЛЬНОСТИ «ОБЩАЯ МЕДИЦИНА» ЗА  
2017-2018 УЧЕБНЫЙ ГОД ПО ДИСЦИПЛИНЕ «АНАТОМИЯ»..... 51

- Мулярчук О. В., Видиборець С. В.*  
УДОСКОНАЛЕНА МЕТОДИКА ДОСЛІДЖЕННЯ РЕОЛОГІЧНИХ  
ВЛАСТИВОСТЕЙ КРОВІ..... 55

## ИССЛЕДОВАНИЯ ПО ПОЛУЧЕНИЮ МАСЛА ЭКСТРАКЦИЕЙ ЗЕРЕН КУКУРУЗЫ СОРТА УЗБЕКИСТОН 601

*Ахмедова Ш. И., магистрант,  
Балтаев У. С., кандидат технических наук,  
Сапарбаева Н. К., кандидат технических наук,  
Шамуратов С. Х., преподаватель,  
Узбекистан, Ургенч, Ургенчский государственный университет*

**Abstract.** *Studies have been carried out on corn oil production in Khorezm region. The chemical content of corn grains, protein, fat, starch, and fiber were determined. Optimal parameters of the technology of extraction of corn oil with ethanol were determined. The amount of corn grain and oil in the peanut was studied. The ethanol extraction of the backbone oil examines the benefits of the wet method.*

**Keywords:** *Corn oil, extract, ethanol, protein, phosphalipid, optimum performance.*

**Введение.** Кукуруза является для Узбекистана перспективной, многоцелевой и ценной с физиологической точки зрения зерновой культурой. Из него можно получить более 150 пищевых и технических продуктов. В настоящее время из зерен кукурузы получают крахмал, патоку, алкоголь, а также корм для животных [1].

В настоящей работе приводятся результаты научных исследований по созданию эффективной технологии выделения зародышевого масла из кукурузы. В исследованиях основное внимание уделено максимальному выделению зародыша кукурузы, как основного воздействующего на выделение масла фактора. Так как, из обзора литературы видно, что на данный момент исследования в данной области не достаточно освещают процесс целостного и качественного отделения зародыша [2].

Исходя из вышесказанного, является актуальной разработка эффективной технологии переработки зародыша зерна кукурузы с последующим изучением потребительских свойств полученных продуктов и биологически активных добавок [3].

**Результаты.** В процессе исследования изучено соответствие образцов зерен кукурузы, выбранных для исследований, требованиям ГОСТ 13634-90 [4].

Получение масла из зародыша по традиционной технологии привела к загрязнению масла примесями, приведенными в таблице и снижению качества масла.

Проведены исследования по получению масла из зерен кукурузы, выращенной в Хорезмской области. Для увлажнения зерна проведена гидротермическая обработка очищенного зерна и выдерживание в течении 8 часов. Далее с помощью суперсепаратора, оснащенного магнитным разделителем и сит выделены зародыш и крахмал. Зерна кукурузы различной величины, прошедшие через сито, использовались для выработки зерновых продуктов, мука использовалась для получения кормов. Для выделения масла из зерна в качестве экстрагента использовали 96,0% этиловый спирт.

Для сравнения использовали растворитель экстрабензин. В начале тепловой обработкой зерна кукурузы в течении 60 минут при температуре 60-90°C удалось увеличить влажность материала с 8% до 14%. Процесс экстракции проводили в лабораторном экстракторе.

На основе разработанной технологии для создания эффективной технологии переработки выделенного мокрым способом зародыша проводили изучение химического состава и пищевой ценности по сравнению с зародышем полученным традиционным способом. Результаты исследований приведены в таблице 1. В следующей стадии исследования проведен анализ зависимости выхода масла от продолжительности влаготепловой обработки, определения степени окисления масла при установленных оптимальных условиях, установление режимов для изучаемых экстрагентов. Результаты исследований приведены в таблице 2. Как видно из приведенных сведений, использование этанола в качестве экстрагента



приводит к повышению пищевой ценности и понижению выхода масла. Во-вторых, полученное масло характеризуется высоким содержанием токоферолов и фосфолипидов. Повышение пищевой ценности кукурузного масла, полученного этанолом может быть объяснена селективностью этанола к физиологически активным липидам, а также мягкими условиями тепловой очистки влажности.

Таблица 1. Химический состав и пищевая ценность зародыша, выделенного из зерна кукурузы мокрым способом

Показатель	Значение показателя	
	Традиционный технология, %	Разработанный технология, %
Влажность и летучие вещества	8,3	8,3
Масло	35,2	39,8
Протеин	18,8	19,3
Крахмал	9,5	8,2
Целлюлоза	5,2	5,0
Водорастворимые углеводы	7,5	<b>8,2</b>
Зола	7,5	7,3
<b>Состав витаминов, мг / 100г:</b>		
Е	16,40	23,21
В <sub>1</sub> (тиамин)	0,33	0,40
В <sub>4</sub> (холин)	60,32	68,15
В <sub>6</sub> (пиридоксин)	0,42	0,47
В <sub>9</sub> (фолиевая кислота)	22,18	25,20

Результаты исследования зависимости получения масла из зерен и зародыша кукурузы этанолом и экстрабензином от температуры приведены в таблицах 2-3.

Таблица 2. Воздействие температуры на получение масла из зерен кукурузы

Выход масла в растворителе, %	Температура, °С					
	80	90	100	110	120	130
Этанол	4	6	7,5	8,2	8,43	8,43
Экстрабензин	2	3,5	4,5	5,2	5,43	5,43

Таблица 3. Воздействие температуры на выход масла из зародыша кукурузы

Выход масла в растворителе, %	Температура, °С					
	80	90	100	110	120	130
Этанол	31,5	33,5	35,5	37,5	39,8	39,9
Экстрабензин	26,5	28,6	30,4	32,5	34,3	34,3

В следующей части исследований анализировали качественные показатели полученных масел. Исследования проводили в соответствии с требованиями ГОСТ 8808-2000 [5]. Результаты приведены в таблице 4.

Таблица 4. Качественные показатели масла, полученного экстракцией этанолом из зерна и зародыша кукурузы

Показатели	Значение показателя			
	Зерно кукурузы		Зародыш кукурузы	
	Экстрабензин	Этанол	Экстрабензин	Этанол
Выход масла после 4 часов, %	5,43	8,43	34,3	39,8
Кислотное число, мг КОН /г	2,40	2,30	2,95	2,35
Фосфолипиды, %,	0,60	0,90	0,54	0,95
<b>В том числе:</b>				
Токоферолы	20,8	22,7	17,8	22,9
Каротеноиды	0,30	0,23	0,28	0,22

Как видно из данных таблицы имеется различие в качественных показателях масла, полученного экстракцией в этаноле и экстрабензине. В этаноле повысилось количество фосфолипидов, токоферолов, каротеноидов, в то же время снизилось кислотное число до 0,60 мг КОН /г. Эти показатели полностью соответствуют стандартным требованиям.

Исходя из полученных данных разрешена задача получения кукурузного масла с ценными физиологическими свойствами за счет использования в качестве экстрагента этанола.

В качестве основных факторов, воздействующих на эффективность экстракции в системе зерно кукурузы-этанол можно привести температуру, продолжительность процесса экстракции, гидродинамические режимы и соотношение экстрактивных веществ.

**Выводы.** На основании вышеприведенных, научно обосновано получение масла из зерен кукурузы, выращиваемой в Хорезмской области. По результатам исследований, повышение температуры значительно увеличивает процесс экстракции. При 90°C процесс экстракции продолжается 360 секунд, повышение температуры до 120°C сокращает продолжительность экстракции до 240 сек. Максимальный выход масла составляет 39,8%. Качественные показатели полученного масла полностью соответствуют стандартным требованиям.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Новоселов С.Н. Использование кукурузы в пищевой промышленности // Пищевая пром-сть, - № 1.- 2003.- с. 54-55.
2. Kwiatkowski, J.R., Extraction of Oil from Ground Corn Using Ethanol, M.S. Thesis, University of Illinois at Urbana-Champaign 2001, pp. 55–75.
3. Chien, J.T., J.E. Hoff, M.J. Lee, H.W. Lin, Y.J. Chen, and L.F. Chen, Oil Extraction of Dried Ground Corn with Ethanol, *Chem. Eng. J.* 43: B103-B113 (1990).
4. ГОСТ 13634-90 Кукуруза. Требования при заготовках и поставках.- М.: Стандартинформ, 2010
5. ГОСТ 8808-2000 «Масло кукурузное. Технические условия» ИУС 10-2001.

## SURFACE TREATMENT OF IRON OXIDE PIGMENTS FOR USING IN LIPSTICKS

*Ph.D. Sabadash N. I., Ph.D. Fesykh I. V., M.S. Serhiienko A. R.  
National University of Food Technologies, Kyiv, Ukraine*

**Abstract.** *In this work surface treatment of iron oxide pigments and titanium dioxide was carried out. As surface modifying agent the commonly used lipstick oils were selected: castor oil, olive oil, soybean oil, jojoba oil. During the study of surface-treated iron oxide pigments and titanium dioxide, a pigment composition was developed for using in lipstick. Organoleptic and physico-chemical properties were analyzed in pigments and lipstick samples. It has been established that the oils surface treatment provides a hydrophobic surface of pigments, which allows them to be dispersed in lipsticks without using classic grinding process. In comparison to lipstick with untreated pigments samples with surface treated pigments have higher sensory ratings. It also has been found that the surface treatment of oils has an effect on the melting point of the lipsticks.*

**Keywords:** *lipstick, pigments, iron oxides, oil, surface treatment.*

**Introduction.** One of the most popular make up product for every woman is a lipstick. Women use lip make up products as an integral part of their daily routine all around the world. Variety of colors is of particular importance in the lipstick production. Iron oxides used in the cosmetics production are non-toxic and moisture resistant, which prolongs the storage terms of manufactured goods. Red and brown iron oxides are widely used in the make up products, especially in the production of lipsticks.

The main way to prepare a pigment dispersion for inclusion into the lipstick is generally performed by preparing “pigment grind” using an oil, with a triple roll mill. But this method have certain disadvantages. One of them is that during the storage of the pigment dispersion (or “paste”) the phenomena of agglomeration and/or separation of the pigment (dispersed phase) may occur. Such changes during storage can lead to changes in the color of the “paste”, and thus a discrepancy in color matching at the production stage, which results in material losses and the time required to prepare a new pigment dispersion [1].

The technology of surface treatment allows to disperse pigments in lipstick formulation directly during the process of mixing melted oil and waxes phase without preparing “pigment grind” with triple roll mill. Surface modification of pigments occurs due to chemical adsorption between the hydrophilic surface of pigments due to the presence of active hydroxy groups and polar functional groups of oils (alcohol, aldehyde, carboxyl, amino).

Surface treatment of pigments gives to the lipstick better consumer characteristics, such as softness of the finished product and better water resistance, creamy feel. From a technological point of view, such processing of pigments facilitates the processes of dosing and storage of pigment (due to the form of powder), simplifies the process of correcting the color of lipstick in the production process [3].

The aim of the work was to make surface treatment of iron oxide pigments with oils of natural origin and choose the best option for application in lipsticks.

**Results of the studies.** For the experimental part 3 different types of pigments were prepared for inclusion into lipsticks: 1) surface treated pigments; 2) a pigment dispersion (paste) obtained by three-roll mill; 3) pure untreated pigments.

As surface modifying agent the commonly used lipstick oils were selected: castor oil, olive oil, soybean oil, jojoba oil.

The surface treatment was carried out as follows: we weighed 9.7 g of Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub> pigment, than mixed it with 0.3 g of surface modifying agent. The mixture was heated on a laboratory magnetic stirrer with heating RIVA-02 to about 100-110°C. For 60 min, the mixture was held at 100°C (with mixing on 100-120 rpm using an OS-60 UOSLAB overhead stirrer). The blend was cooled to the room temperature, which was approximately 18-20°C. The resulting powder was milled using a laboratory blender.

Also, for the development of the pigment composition, we treated titanium dioxide  $TiO_2$  that gives intensity and brightness to make up cosmetics and works as texturizing agent.

Surface treated pigments were tested for hydrophobicity. Also, during the study of surface treated iron oxide pigments and titanium dioxide, a pigment composition was developed for application in lipstick. Organoleptic properties and melting point were investigated for all lipstick samples. The reference sample was a lipstick with a pigment dispersion prepared by classic grinding process (with three-roll mill).

#### Hydrophobicity

To determine the hydrophobicity, approximately 0.5 g - 1 g of untreated pigments and surface treated pigments were tested. In a chemical beaker per 100 ml was taken 50 ml of distilled water, the test pigment was carefully spooned on the surface of the water [2].



Fig. 1. The results of hydrophobicity of the mixture with untreated pigments  $TiO_2$  and iron oxides and castor oil surface-treated mixture.



Fig. 2. The results of hydrophobicity of the mixture with untreated pigments  $TiO_2$  and iron oxides and soybean oil surface-treated mixture.



Fig. 3. The results of hydrophobicity of the mixture with untreated pigments  $TiO_2$  and iron oxides and olive oil surface-treated mixture.



Fig. 4. The results of hydrophobicity of the mixture with untreated pigments  $TiO_2$  and iron oxides and jojoba oil surface-treated mixture.

The untreated pigments sank to the bottom of the glass, the surface treated castor oil, soybean oil, jojoba oil and olive oil pigment floated on the water for more than an hour. Thus, the pigments with surface treatment of all the proposed oils showed hydrophobic properties.

*Organoleptic control*

Figure 5. shows a comparison of lipstick samples with a surface treated mixture of pigments (iron oxides of different shades and  $TiO_2$ ) and lipsticks with the same ratio of same untreated pigments.



Fig. 5. Comparison of lipstick samples with surface-treated pigments and untreated pigments

From Fig. 5. we can see that the Sample 1 is impure, with patches of pigments, which is also reflected by white stripes when the lipstick is applied and gives physical irritation to the skin. Sample 2 satisfies all the consumer characteristics, the stick is uniform and when applied is dense and has a uniform color. Similar results were obtained by all of the oil treatments. It can also be concluded that the surface treatment of pigment with oils does not affect the color of the pigment significantly.

Figure 6. shows the sensory profiles of lipstick samples with surface-treated pigments, untreated pigments and as a standard - lipstick with pigments dispersion. Sensory descriptors were: lipstick appearance, smell, color density, ease of application, skin feel. According to the obtained data, lipstick prepared with using untreated pigments has significantly lower scores at all sensory descriptors. All lipstick samples with surface-treated pigments are consistent with the quality of the sample with pigment dispersion, some of them have even better scores in skin feel or ease of application. Therefore pigments treated with all reviewed oils can be great alternative for use in lipsticks without preparing pigment dispersion.



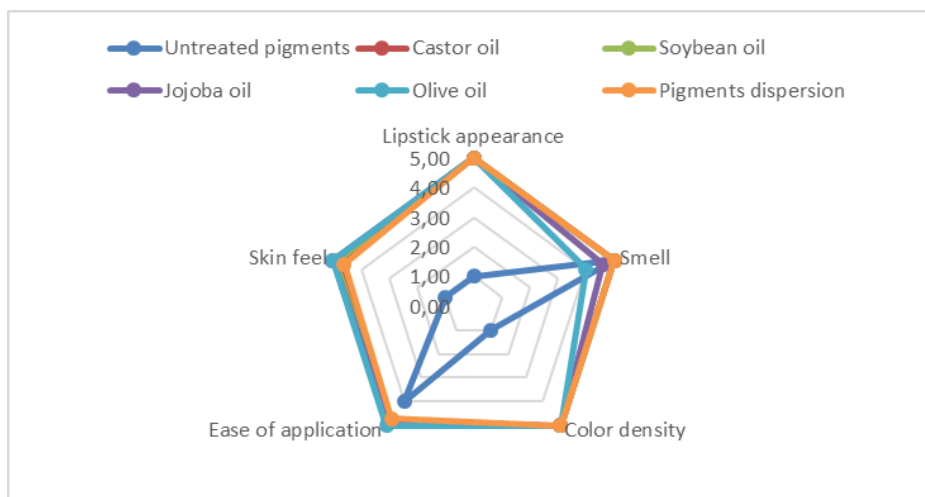


Fig. 6. Sensory profiles of lipstick samples with untreated pigments, pigment dispersion and with surface-treated pigments with different surface modifiers

*Melting point of lipstick*

Also, a melting temperature study of all the obtained lipstick samples was carried out. The study was performed using a laboratory drying oven where the lipsticks were kept for 10 minutes. At the temperatures from 55°C to 75°C.

Table 1. Determination of the melting point of lipsticks

Surface modifier	Melting point, °C
Castor oil	75
Soybean oil	75
Jojoba oil	65
Olive oil	65
Pigments dispersion	75
Untreated pigmnets	60

Therefore, according to the obtained data, it can be concluded that the surface treatment of pigments affects the melting point of lipsticks. The most resistant to temperature effects were samples treated with castor and soybean oil, as well as with a pigment paste prepared by the classical method of grinding.

**Conclusions.** Based on the experimental data analysis it can be concluded that the surface treatment of iron oxide pigments (and titanium dioxide) has a direct impact on the quality of the lipsticks. All lipstick samples with surface-treated pigments can be great alternative for use in lipsticks without preparing pigment dispersion. Melting point study of lipstick showed that the surface treatment of pigments affects the melting point of lipsticks. The most resistant to temperature effects were samples with pigments treated with castor and soybean oil. Therefore, all kinds of surface treatment that were investigated showed good results and can be used in production of surfaced treatment pigments for lipsticks. But because of the highest melting point castor and soybean oils were found to be the best oils for surface treatment of pigments for lipsticks.

**REFERENCES**

1. Introduction to cosmetic formulation and technology / Gabriella Baki, Ph.D., and Kenneth S. Alexander, Ph.D. ,Wiley, 2015. — 725 p.
2. Schlossman D., Shao Y et al. “Natural ester, wax or oil treated pigment, process for production thereof, and cosmetic made therewith” U.S. Patent US8623386B2, filled April 11, 2008 and granted January 7, 2014 (Kobo Products Inc)
3. Natural origin: surface treatments and pigmentary dispersions [Electronic resource]/Giorgiana Giancola // Natura Cos. – 2013. - Access mode: <http://www.aston-chemicals.com/assets/Publications/Publication%20-%20Kobo%20-%20Natural%20Origin%20Surface%20Treatments%20and%20Pigmentary%20Dispersions.pdf>
4. Faulkner, E.B., 2012. Coloring the Cosmetic World. Using Pigments in Decorative Cosmetic Formulations (Chapter 2). Allured Books, Carol Stream, IL.
5. Christie R. Colour Chemistry / 2th ed. The Royal Society of Chemistry 2015. — 345 p.

## PECULIARITIES OF ADHESIOLYSIS AND PREVENTION OF MISCONDUCTIVITY IN PATIENTS WITH ACUTE ALUMINUM INTESINATION

*Igor Verbitsky, Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of Emergency Medicine, Ukraine*

**Abstract.** Among the causes of intestinal obstruction, the most common are the adhesive process in the abdominal cavity, tumor obstruction, perforation and nodulation, intestinal invagination, obstruction by exterior bodies and gallstones, acute inflammatory processes of the abdominal cavity, perforation. Some period later, pathological processes, regardless of the cause of obstruction, become common, universal in nature - causing intoxication and hydro-electrolyte disorders, accompanied by typical clinical signs. Because of these reasons, the problem of the peculiarities of adhesion and prophylaxis of malignancy in patients with acute connective bowel obstruction is of particular relevance.

**Keywords:** adhesion, prophylaxis of joint formation, intestinal obstruction.

The connective process that occurs after abdominal surgery remains a major problem in general surgery. In the last decades, many methods of preventing the formation of splicing in the abdomen have been proposed, but surgeons still do not have means of preventing the connective process.

Today, the most promising way is using of "barrier" means that separate the damaged surfaces at the time of their recovery. The barrier mean must be effective in the presence of blood, exudate, safe, inert, and it should not be a source of inflammation, infection, fibrosis, it should not be encapsulated, stimulate vascular germination. The barrier must be completely absorbable, convenient and easy to use, in particular with laparoscopy.

The choice of surgical tactics is based on a considerable number of interdependent prerequisites, the main ones being timely medical treatment, rapid verification of the diagnosis, determination of the severity of the patient and the need for urgent intervention. However, features of the disease course, the presence of concomitant pathology, uncertainty of socio-economic preconditions create the basis for late hospitalization of patients with significant complications of the course of the connective process. Different methods of adhesiolysis have been analyzed for the implementation of experimental findings in clinical practice. For this reason, the implications of the clinical implementation and comparison of the WCHM method were investigated.

The use of acute surgical instruments and bipolar coagulation of adhesion in the area of the conjunctival process, as in the experiment, is accompanied by deep damage of the peritoneum in clinical conditions.

Macroscopic examination of the formed joints revealed their dense consistency. As a result of the morphomegric study, it was determined that mature collagen fibers predominate in the joints, the proportion of immature (reticular) fibers was  $22.5 \pm 18.6\%$ . The surface of most joints is completely devoid of mesothelioma cover. In the tissue of most of the test compounds, widespread focal lymphohistiocytic infiltration was noted. Medium and large diameter arterioles predominated.

In contrast to bipolar coagulation, when applying the OCHE method, their hystereological examination of viscerovisceral junctions marked their loose consistency, and the proportion of immature (reticular) fibers was  $25.9 \pm 4.6\%$ . On the surface of most of the investigated regenerates were located single sections of mesothelioma. In the tissue of most joints, focal lymphohistiocytic infiltration was noted. Medium diameter arterioles predominated.

Histological examination of sections of visceroparietal joints, using bipolar coagulation, revealed tissue constituent joints. By morphometric method it was found that the share of connective tissue in the joints is  $82.75 \pm 8.5\%$ . The main volume was represented by a dense connective tissue, whose specific gravity was  $57.0 \pm 11.1\%$ . The proportion of loose connective tissue was  $43.0 \pm 11.1\%$ . The proportion of adipose tissue in the joints is  $17.25 \pm 8.5\%$ .

Therefore, when using diathermic coagulation, in clinical conditions, it is possible to distinguish a number of disadvantages, such as drying the fabric under the electrode, increasing its resistance and

transferring the current of the spark to healthy areas through the scab, providing an element of cutting. In this case the scab can stick to the electrode and come off with new bleeding. During coagulation, the carbonation of the tissues occurs, the venom becomes black. Such charred fabric has poor contact with surrounding structures and can cause gross dorsal deformities due to deep damage to the peritoneum layers. The coagulation effect is observed not only between the branches but also between the surrounding tissues within a radius of 6-7 mm, which is confirmed by histological data. And by applying bipolar coagulation, the necrosis zone extends deeper into the peripheral membrane of the peritoneum, leading to an aggressive inflammatory process with pronounced malignancy.

In contrast to bipolar coagulation, microscopic examination of slices of visceroparietal joints, and the application of OCHE, revealed differences in tissue components of the fusion. The morphometric method revealed that the connective tissue share in the regenerates was  $80.4 \pm 4.6\%$ . Their bulk was represented by a loose connective tissue with a specific gravity of  $43.5 \pm 9.0\%$ . The specific gravity of dense ligamentous tissue was  $41.75 \pm 11.0\%$ , respectively. The proportion of adipose tissue in the regenerates was  $19.6 \pm 4.6\%$ .

Therefore, in high-frequency electric welding, when exposed to peritoneal splicing, damage occurs, partial destruction of cell membranes and entry into the intercellular space of fluid rich in collagen. There is partial denaturation of the protein and evaporation of intracellular water from the intercellular space. Only a fraction of the cells are damaged during the high-frequency electrical impulse, so even partial burn necrosis of the tissues does not occur.

Thus, the use in clinical practice of NAV, as in the experiment, is accompanied by a decrease in the aggressiveness of the initiation of the connective process in the abdominal cavity, and in some cases to its prevention by reserves of fibrinolytic activity of the peritoneum.

The negative course of the postoperative period in some patients with the use of bipolar coagulation and IVF became the basis for the selective assessment of the peculiarities of the condition of the abdominal cavity and sections of the performed adhesiolysis according to the section material.

In one case, the effects of using bipolar coagulation were analyzed. Patient N. was hospitalized urgently 18 hours after the disease with acute intestinal obstruction. Under endotracheal anesthesia is a mid-median laparotomy. Intraoperative: at audit revealed a bundle groces in the area of the postoperative wound, marked dense visceral-parasitic fusions on the right flank, as well as the presence of visceral-visceral joints with a type of "double-leaf". Vrshuletsky and E.I. Verkhuletsky, was III degree. The club gut is deformed by joints, expanded to 4 cm above the obstruction. In the abdominal cavity about 1200 ml of serous fibrinous effusion. Significant fibrinous layers were noted in the right iliac region. Adhesionysis was performed with the use of surgical scissors and bipolar coagulation. After performing the basic phase of the operation, H11 was performed by Miller-Abbot.

On the 7th day of the postoperative period, a relaparotomy was performed on the basis of RNCF. Intraoperative: when the auditory loop of the small intestine is swollen, up to C cm, in the right iliac region marked visceroparietal splices. Collection of material for histological examination and naso-intestinal intubation - two-lumen and two-channel probe. In the early postoperative period, the patient's condition remained severe (31 points for MRI). Intensive care was carried out within 48 hours in the intensive care unit. On the 9th day the patient developed a fatal transmural myocardial infarction.

As a result of the morphometric study of silver-impregnated 9 sections of joints, it was determined that they are dominated by mature collagen fibers. Cellular elements are represented by fibrocytes and a few fibroblasts. On the surface of most compounds 5 (55.56%) were found single mesothelioma sites (1 point), which in one (11.11%) case covered up to half the surface (2 points). In 3 (33.33%) specimens, the mesothelial covering (0 points) was completely absent. In the tissue of the majority of the investigated (55.56%) specimens there was widespread focal lymphohistiocytic infiltration (2 points). In 2 (22.22%) joints, a single focal lymphohistiocytic infiltration (1 point) was observed, whereas in 2 (22.22%) samples it had a diffuse character (3 points).

This indicates that the usage of bipolar coagulation prevents the aggression of bleeding in visceralysis, but provokes aggressiveness of the local inflammatory process with pronounced signs of alteration and exudation.

Otherwise, unfortunately, too, with a lethal consequence, it was used VZZH during the implementation of adhesiolysis. Patient K. was hospitalized urgently 26 hours after the disease with a diagnosis of goegra intestinal obstruction complicated by peritonitis. Under endotracheal anesthesia -

mid-median laparotomy. On revision in the abdominal cavity - up to 1500 ml of muddy effusion, odorless, drained. The loops of the small intestine were widened to 5 cm. Further audit revealed a tight connective process in the lower abdominal cavity with the fixation of the bowel loops to the parietal peritoneum. This conglomerate is recognized as a cause of obstruction. The stepwise viscerolysis was performed using the EC-300 M1 apparatus. The patency of the small intestine was restored. Nazi intestinal intubation with two-lumen and two-segment probe with aspiration of 3.5 l stagnant intestinal contents was performed. Drainage of abdominal cavity and layer suturing of a wound. In the early postoperative period, the patient's condition remained difficult (33 points for MI). Intensive care was carried out in the intensive care unit for 36 hours. On the 8th day the patient developed fatal pulmonary embolism. At the section, inflammatory phenomena were observed macroscopically on the visceral and peristal peritoneum of the right iliac region, which were taken for histological examination. Formed joints were not noted, only loose splices, which were easily separated by a blunt path.

In contrast to the usage of bipolar coagulation, the use of OCHE, as a result of a morphometric study of impregnated sections of 7 regenerates, it was determined that they are dominated by mature collagen fibers. Cellular elements are represented by fibrocytes and a small number of fibroblasts. On the surface of the majority of the investigated regenerates in 4 (57.14%) cases were located single sections of mesothelioma (1 point), which in one (14.29%) splicing covered up to half of their surface (2 points). In 2 (28.57%) samples of regenerates mesothelioma covered more than half of the surface of regenerates (3 points). The complete absence of the mesothelioma layer was not observed. In most of the regenerates studied, in 5 (71.43%) cases, lymphohistiocytic infiltration was absent. A single focal lymphohistiocytic infiltration (1 point) was observed in 1 (14.29%) sample of material. Also in 1 (14.29%) splicing it had the character of widespread foci (2 points). The diffuse nature of lymphohistiocytic infiltration was not observed. Blood vessels were present in all cases. In 4 (57.14%) regenerates, the number of vessels was estimated at 2 points. In 2 (28.57%) joints the number of vessels was ociena in 3 points, and in 1 (14.29%) of the sample - in 1 point. However, in 1 (14.29%) observations they were represented by capillary type vessels, and in 6 (85.71%) cases by argerioles, among which medium diameter vessels predominated. Large diameter vessels were not noted.

Thus, the application of the NCHR method in adhesion, on the one hand, contributes to the reduction of the thermal zone of the weight of the kettlebell detachment, and on the other, significantly reduces the destructive effect on the tissue at its intersection, which reduces the aggressiveness of initiation of local joints. conducting adhesion correction in patients with HSCF.

#### REFERENCES

1. Babadzhyanov B. R. Diagnosis and treatment of early acute adhesive intestinal obstruction / B. R. Babadzhyanov, B. N. Kuryazov // *Experimental and clinical medicine*. – 2004. -№ 3. - p. 213-215.
2. Bagnenko S. F. Laparoscopic diagnostics and treatment of acute adhesive small bowel obstruction / S. F. Bagnenko, G. I. Sinenko, V. G. Chupris // *Journal of Surgery*. I. I. Grekova. – 2009. - T. 168, No. 1. - P. 27-30.
3. Borisov A. E. Emergency laparoscopy / A. E. Borisov, S. E. Mitin, S. I. Peshekhonov // *New technologies in emergency surgery and gynecology*. - St. Petersburg, 1999. – P. 13-15.
4. Vorobyov A. A. Surgical anatomy of the operated abdomen and laparoscopic surgery of adhesions / A. A. Vorobyov, A. G. Beburishvili. - Volgograd: Gos. publisher institution, 2001. - 240 p.\
5. Grinev M. V. Surgical sepsis / M. V. Grinev, M. I. Gromov, V. E. Komarov. – St. Petersburg.; M., 2001. - 315 p.
6. Zhebrovsky V.V., Chemodanov E.B., Al-Ola Muhamed I. A. Relaparotomy in early adhesive obstruction of the intestine after operations on abdominal organs // *Clinical surgery*. – 2003. - № 4-5.- P. 20-21.

## QUALITY OF LIFE AND CARDIAC FUNCTION IN PATIENTS WITH MULTIPLE MYELOMA DEPENDING ON RENAL FUNCTION

*Panasenko M. O., PhD Samura B. B., professor Klimenko V. I., PhD Samura T. O.  
Ukraine, Zaporizhzhya, Zaporizhzhya State Medical University*

**Abstract.** *The aim of the study to evaluate hemodynamics and quality of life in patents with multiple myeloma depending on renal function.*

*In patients with glomerular filtration rate 30-59 ml/min/1.73m<sup>2</sup> systolic function was significantly worse in comparing with healthy persons and multiple myeloma patients with normal renal function. In patients with glomerular filtration rate 30-59 ml/min/1.73m<sup>2</sup> diastolic function and regional systolic function was significantly worse in comparing with healthy persons. The general health perceptions and vitality levels of multiple myeloma patients with renal insufficiency remained significantly lower than those of patients normal renal function. The observed differences in quality of life were significant only when they were measured with the QOL-CS, and not with the SF-36. This may reflect, in large part, the fact that the QOL-CS was developed specifically for use among cancer survivors, whereas the SF-36 is a generic quality of life instrument.*

*Conclusions.* *Our data suggest that the extent of renal function is directly associated with left ventricle diastolic and regional systolic parameters. Among patients with multiple myeloma and renal insufficiency systolic, diastolic and regional systolic contractility, quality of life were significantly worse in comparing with patients with normal renal function and healthy persons.*

**Keywords:** *multiple myeloma; hemodinamics, quality of life.*

**Introduction.** Multiple myeloma is a plasma cell dyscrasia accounting which typically affects the elderly population. Cardiovascular disorders are the most frequent comorbidities in multiple myeloma patients, being the main cause of death in western countries. Geriatrics over 65-74 years of age were often diagnosed with it (median age of 69 years old). Since the global population is aging, the prevalence of both multiple myeloma and cardiovascular disease is expected to increase in the near future.

Nature development of multiple myeloma associates with increased risk of cardiovascular diseases and atherotrombotic events [3]. Cardiovascular disease in multiple myeloma may derive from factors unrelated to the disease (age, diabetes, dyslipidemia, obesity, history of cardiovascular diseases), or those related to the myeloma (cardiac AL-amyloidosis, hyperviscosity, high-output failure, arteriovenous shunting, anemia, renal dysfunction) and/or be related to the treatment of the disease [9]. Activation of inflammatory cells due to multiple myeloma progression contributes plaque instability, vascular microcalcification, endothelial dysfunction, that are considered the pivotal mechanism of worsening vascular disease. In fact, that some drugs that used for treatment in lymphoma and multiple myeloma patients may induced endothelial dysfunction, and discorded vascular repair mechanisms [6].

At the same time, the renal effects of plasma cell disorders are similarly receiving increased attention, because the wide pathologic and clinical spectrum of these diseases is better appreciated and therapeutic options have expanded. Defined by abnormal creatinine clearance, renal insufficiency is present in nearly one half of myeloma patients at presentation and associated with increased mortality. Free light chains are filtered by the glomeruli, reabsorbed in the proximal tubules and degraded in the tubular cells, making the kidney a prominent deposition target.

Patients with renal dysfunction may have greater risk of developing cardiovascular events later in life [8]. There are no proven strategies to identify patients with risk of cardiac and renal dysfunction; however, elevation of cardiac function may be a way to identify patients at risk for long-term cardiovascular events.

The pattern of end-organ damage is complex, including destruction of the bones, bone marrow failure and renal failure, leading to impairments in physical, psychological and social domains of quality of life. Treatment decisions are increasingly guided by quality of life issues [13]. Assessment of quality of life is important in both research and clinical practice. Alongside clinical care, quality of life assessment can monitor response to treatment, focus goals of care, and facilitate communication.



The study of HRQoL with EQ-5D-3L by Hatswell et al. stated that patients with newly diagnosed untreated multiple myeloma manifested low utility [2]. Several authors have recommended that quality of life assessment should form part of the routine care of myeloma patients, yet existing quality of life questionnaires may not be well suited for this purpose, and may not capture all the issues important to patients [4, 10]. The evaluation of quality of life is very dependent on the tools used and the interpretation of results. The instrument is needed in the form of a standardized questionnaire, with the ability to explore patient perspectives regarding the health condition [5].

The aim of the study to evaluate hemodynamics and quality of life in patients with multiple myeloma depending on renal function.

#### **Design and Methods.**

Thirty-nine subjects with multiple myeloma were enrolled in the study. All subjects gave their written informed consent to participation in the study. Diagnosis and staging of multiple myeloma were defined by current clinical practice guidelines [11]. They were divided to groups depending of glomerular filtration rate. First group involved 10 patients with glomerular filtration rate 30-59 ml/min/1.73m<sup>2</sup>, second one – 14 patients with glomerular filtration rate 60-89 ml/min/1.73m<sup>2</sup>, third one – 15 patients with normal renal function.

Echocardiography in B-mode was performed accordingly to Recommendation of American Society of Echocardiography on the scanner “MyLab 50” (Italy) using a transducer with a frequency of 2.5-3.5 MHz. End-diastolic and end-systolic left ventricular (LV) volumes were obtained using a two-dimensional reference sector according to Simpson’s method, and LV ejection fraction (LVEF) was calculated by accordingly conventional methods [1]. Quality of life was assessed using the Short Form 36 Health survey (SF36) and Quality of Life in Cancer Survivors (QOL-CS) questionnaires [4, 8, 10].

#### **Statistical Analysis.**

All statistical analyses were performed in SPSS for Windows v. 17.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA). All values were given as mean and 95% CI or median and percentiles. An independent group t-test was used for comparisons for all interval parameters meeting the criteria of normality and homogeneity of variance. For interval parameters not meeting these criteria, the non-parametric Mann-Whitney test was used to make comparisons between the groups. Comparisons of categorical variables between the groups were performed using the Chi<sup>2</sup> test, and the Fisher exact test. A calculated difference of P<0.05 was considered significant.

**Results.** In patients with glomerular filtration rate 30-59 ml/min/1.73m<sup>2</sup> ejection fraction was significantly lower in comparing with healthy persons (54.69 [51.15; 57.70]% versus 59.94 [57.82; 62.31]%; p=0.019) mainly due to decreased end systolic volume (54.91 [43.21; 59.27] ml versus 34.07 [31.71; 41.22] ml; p=0.033). In this group end systolic volume was significantly lower in comparing with patients with normal renal function.

In patients with glomerular filtration rate 30-59 ml/min/1.73m<sup>2</sup> peak mitral flow velocity in early diastole (0.90 [0.76; 1.02] m/s versus 1.03 [1.01; 1.23]; p=0.011), peak mitral flow velocity in late diastole (0.87 [0.76; 1.05] m/s versus 0.73 [0.55; 0.82] m/s; p=0.018). Relation of peak mitral flow velocity in early diastole to peak mitral flow velocity in late diastole (9.30 [7.09; 11.15] versus 1.16 [1.05; 1.31]; p=0.012) were significantly lower in in comparing with control.

Global circular systolic strain (-17.62 [-21.09; -15.19] versus -25.93 [-26.11; -19.14]; p=0.011) and global circular systolic strain rate (-1.26 [-1.30; -1.21] versus -1.33 [-1.43; -1.24]; p= 0.021) was significantly lower in the group of patients with glomerular filtration rate 30-59 ml/min/1.73m<sup>2</sup> in comparing with healthy persons.

Patients with glomerular filtration rate 30-59 ml/min/1.73m<sup>2</sup> and patients with glomerular filtration rate 60-89 ml/min/1.73m<sup>2</sup> reported significantly worse psychological well-being, general health, less vitality and health-related quality of life than patients who had normal glomerular filtration rate. Chemotherapy were associated with quality of life outcomes. Patients who were not diagnosed renal failure reported better social well-being than patients who were diagnosed cardiovascular events.

Mostly all SF36 scale scores (role-physical functioning (12.8%; P<0.05), general health (46.2%; P<0.05%), vitality (25.1%; P<0.01), social functioning (44.5%; P<0.01), role emotional functioning (19.9%; P<0.001)), and QOL-CS scale scores (physical state (26.6%; P<0.001), psychological state (45.9%; P<0.001), social state (54.0%; P<0.001), spiritual state (33.6%; P<0.01)) were below control which were depended on the level of renal insufficiency.

The results of analysis showed directly related glomerular filtration rate with E/Am ( $r = 0.42$ ,  $P = 0.034$ ), E/Em ( $r = 0.45$ ,  $P = 0.026$ ), physical state ( $r = 0.32$ ,  $P = 0.039$ ) in patients with renal failure.

**Discussion.** In patients with glomerular filtration rate 30-59 ml/min/1.73m<sup>2</sup> systolic function was significantly worse in comparing with healthy persons and multiple myeloma patients with normal renal function. In patients with glomerular filtration rate 30-59 ml/min/1.73m<sup>2</sup> diastolic function and regional systolic function was significantly worse in comparing with healthy persons.

The general health perceptions and vitality levels of multiple myeloma patients with renal insufficiency remained significantly lower than those of patients normal renal function. The observed differences in quality of life were significant only when they were measured with the QOL-CS, and not with the SF-36. This may reflect, in large part, the fact that the QOL-CS was developed specifically for use among cancer survivors, whereas the SF-36 is a generic quality of life instrument.

**Conclusions.** Our data suggest that the extent of renal function is directly associated with left ventricle diastolic and regional systolic parameters. Among patients with multiple myeloma and renal insufficiency systolic, diastolic and regional systolic contractility, quality of life were significantly worse in comparing with patients with normal renal function and healthy persons.

## REFERENCES

1. Gardin J.M., Adams D.B., Douglas P.S., Feigenbaum H., Forst D.H., Fraser A.G., Grayburn P.A., A.S. Katz, A.M. Keller, R.E. Kerber, B.K. Khandheria, A.L. Klein, R.M. Lang, L.A. Pierard, M.A. Quinones, I. Schnittger, American Society of Echocardiography. Recommendations for a standardized report for adult transthoracic echocardiography: a report from the American Society of Echocardiography's Nomenclature and Standards Committee and Task Force for a Standardized Echocardiography Report, *J. Am. Soc. Echocardiogr.*, 15 (2002), 275 - 290.
2. Hatswell A., Couturier C., Ito T. (2016). Utility by treatment line in multiple myeloma; Analysis of over 9000 EQ-5Q-3L questionnaires from the Emmos Registry. *Value Health*, 19, 348 – 50.
3. Ishida T. Triplets therapy for the patients of multiple myeloma, *Nihon Rinsho*, 9 (2013), 1691 - 1696.
4. Kelly M., Dowling M. Patients' lived experience of myeloma. *Nurs Stand*. 2011;25(28):38–44.
5. Kvam AK, Waage A (2015). Health-related quality of life in patients with multiple myeloma - does it matter? *Haematologica*, 100, 704–5.
6. Laubach J., Hideshima T., Richardson P., Anderson K. Clinical translation in multiple myeloma: from bench to bedside, *Semin. Oncol.*, 5 (2013), 549 - 553.
7. Measurement of the quality of life in cancer survivors / B. R. Ferrell, K. H. Dow, M. Grant et al. *Qual. Life. Res.* 1995. Vol. 4 (6). P. 523–531.
8. Norman G. R., Sloan J. A., Wyrwich K. W. Interpretation of changes in health-related quality of life: The remarkable universality of half a standard deviation. *Med. Care*. 2003. Vol. 41 (5). P. 582–592.
9. Samura B. B. Predictive value of circulating N-Terminal ProBrain Natriuretic Protein and VE-Catherin in patients with regression of multiple myeloma. *Biological Markers and Guided Therapy*. 2016. Vol. 3, n. 1. P. 125–132.
10. Sherman A.C., Simonton S., Latif U., Plante T.G., Anaissie E.J. Changes in quality-of-life and psychosocial adjustment among multiple myeloma patients treated with high-dose melphalan and autologous stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2009;15(1):12–20.
11. Terpos E., Morgan G., Dimopoulos M.A., Drake M.T., Lentzsch S., Raje N., Sezer O., García-Sanz R., Shimizu K., Turesson I., Reiman T., Jurczyszyn A., Merlini G., Spencer A., Leleu X., Cavo M., Munshi N., Rajkumar S.V., Durie B.G., Roodman G.D. International Myeloma Working Group recommendations for the treatment of multiple myeloma-related bone disease, *J. Clin. Oncol.*, 18 (2013), 2347 - 2357.
12. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology / N. K. Aaronson, S. Ahmedzai, B. Bergman et al. *J. Natl. Cancer Inst.* 1993. Vol. 85 (5). P. 365–376.
13. Understanding what matters most to people with multiple myeloma: a qualitative study of views on quality of life / T. R. Osborne, C. Ramsenthaler, S. de Wolf-Linder et al. *BMC Cancer*. 2014. Vol. 14 (1). P. 496.
14. Ware J. E., Kosinski M. SF-36 Physical and mental health summary scales: a manual for users of version 1. Ed. 2. Lincoln, RI: QualityMetric, 2005. 312 p.

## ISOPROTERENOL-INDUCED ANIMAL MODEL OF MYOCARDIAL INFARCTION

**Timercan T. V.**

*Republic of Moldova, Chişinău,*

*Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy,*

*Department of Biochemistry and Clinical Biochemistry*

**Abstract.** *Background:* Acute myocardial infarction (AMI) is the leading cause of mortality. Isoproterenol (ISO) induced AMI is a widely used animal model with pathophysiological changes similar to humans. Peroxidation of endogenous lipids is supposed to be one of the mechanisms of cellular injury.

*Aim:* The assessment of myocardial membrane damage in AMI induced by ISO.

*Methods:* Forty adult male rats divided into 5 groups: sham (L1=11), control 0.9% NaCl (L2=11), and with experimental myocardial infarction (L3=6, L4=6; L5=6), induced by the subcutaneous injection of Isoproterenol Hydrochloride solution 100 mg/kg, and sacrificed over 6 hours, 24 hours and 7 days respectively. The results were presented by median and interquartile range. Groups were compared using Kruskal-Wallis and Dunn nonparametric tests (SPSS 23.0).

*Results:* MDA registered significant differences in experimental groups compared to the intact and control ones.

*Conclusions:* Our study reveals the advantage of ISO-induced model of AMI, highlighting its biochemical mechanisms.

**Keywords:** acute myocardial infarction, isoproterenol, oxidative stress, lipid peroxidation, membrane integrity, malonil dialdehyde.

**Introduction.** Cardiovascular diseases are the leading cause of death and morbidity worldwide (Zaragoza C., et al., 2011), annually resulting in 17.3 million deaths (Reeve JL, et al., 2005), where 10% are due to acute myocardial infarction (MI) (Alexander JM, Bruneau BG, 2010) (Kumar M, et al., 2016), that is supposed to be the major cause of mortality by the 2020 (Md. Ibrahim Khalil, et al., 2015).

The irreversible injury of myocardium due to prolonged ischemia and hypoxia is defined myocardial infarction (Kumar M, et al., 2016) (Heraldo Gueldis Lobo Filho, et al., 2011) (Panda S., et al, 2017). Reactive oxygen species (ROS) generation promotes oxidative stress that has a pivotal role in the cardiomyocyte injury and death following ischemic damage (Goyal SN, et al., 2015).

Experimental models of cardiovascular disease yield important insights into the pathobiochemical basis of human CVDs (Zaragoza C., et al., 2011) (Kocak C., et al, 2016) (Hasic S., et al., 2011). Small animals are frequently used for preclinical research due to their small size, inexpensive and easy handling and maintenance (Kumar M, et al., 2016) (Hasic S., et al., 2011).

Isoproterenol (ISO) induced acute myocardial infarction is a well-developed widely used nonsurgical animal model to study the biochemical mechanisms of myocardial necrosis (Panda S., et al, 2017) (Zaragoza C., et al., 2011) (Kumar M, et al., 2016) (Goyal SN, et al., 2015) (Senthil K.K, Stanley P.M.P., 2011) (Hasic S., et al., 2011) (Heraldo Gueldis Lobo Filho, et al., 2011) (Kocak C., et al, 2016). The pathophysiological changes following ISO administration are comparable to those taking place in human myocardial ischemia and infarction (Kocak C., et al, 2016) (Goyal SN, et al., 2015) (Md. Ibrahim Khalil, et al., 2015) (Panda S., et al, 2017), mainly involves the subendocardial area of the left ventricle, interventricular septum and papillary muscle (Hasic S., et al., 2011) (Kumar M, et al., 2016).

Administration of subcutaneous injections of ISO causes imbalance between oxygen supply and demand in the myocardium (Heraldo Gueldis Lobo Filho, et al., 2011) (Goyal SN, et al., 2015). The auto oxidation of ISO produces quinones and reactive oxygen species (ROS) which causes protein, lipid, and DNA damage (Heraldo Gueldis Lobo Filho, et al., 2011) (Kocak C., et al, 2016), altered permeability, loss of function and integrity of myocardial membranes (Kumar M, et al., 2016) (Goyal SN, et al., 2015) (Md. Ibrahim Khalil, et al., 2015) (Senthil K.K, Stanley P.M.P., 2011).

Peroxidation of endogenous lipids is supposed to be one of the mechanisms of cellular injury, therefore the accumulation of malondialdehyde, end product of lipid peroxidation, can indicate the ISO-induced damage of myocardium (Sahu B.D., et al., 2015) (Panda S., et al, 2017).

The aim of our research was to assess the myocardial membrane lesions in ISO-induced experimental model of myocardial infarction and to establish the potential role of DAM as biomarker of membrane integrity.

**Materials and methods.** The experimental study involved 40 healthy adult white male rats (*Ratta albicans*) kept in standard vivarium conditions. The animals were maintained and used in accordance with the Animal Welfare Act. The study protocol was approved by the Research Ethics Committee of Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy (23.03.2015)

Myocardial infarction was induced by subcutaneous injection of a single dose of 100 mg/kg Isoproterenol Hydrochloride (Sigma Aldrich Chemie GmbH) dissolved in NaCl 0.9% solution. The rats were randomly divided into five groups: sham (L1=11) - no intervention; control (L2=11) - animals that were administered NaCl 0.9% solution; L3 (n=6), L4 (n=6) and L5 (n=6) included the animals with experimental myocardial infarction. The rats were anesthetized, and sacrificed under sterile conditions over 6 hours (L3 AMI6h), 24 hours (L4 AMI24h) and 7days (L5 AMI7days) post infarction

Apical cardiac tissue (300 mg) was homogenized in ice with 3 mL of sucrose buffer 0.25 M (pH 7.4). The obtained homogenate was treated with 30 µL of Triton X-100, placed in the refrigerator for 30 minutes, and centrifuged at 4°C at 3,000 rpm for 10 minutes.

Tissue MDA content was assessed according to the method modified by Gudumac V *et al.* (Gudumac V., et al., 2010) and expressed in µM/g\*protein.

The data were processed using SPSS 23.0 software. Descriptive statistical methods were applied for median and interquartile range (IQR) calculation. The groups were compared using Kruskal-Wallis and Dunn nonparametric tests. The p<0.05 value was considered statistically significant.

**Results.** The investigated groups showed a statistically significant difference in homogenate MDA values (p=0,036\*) (fig. 1).

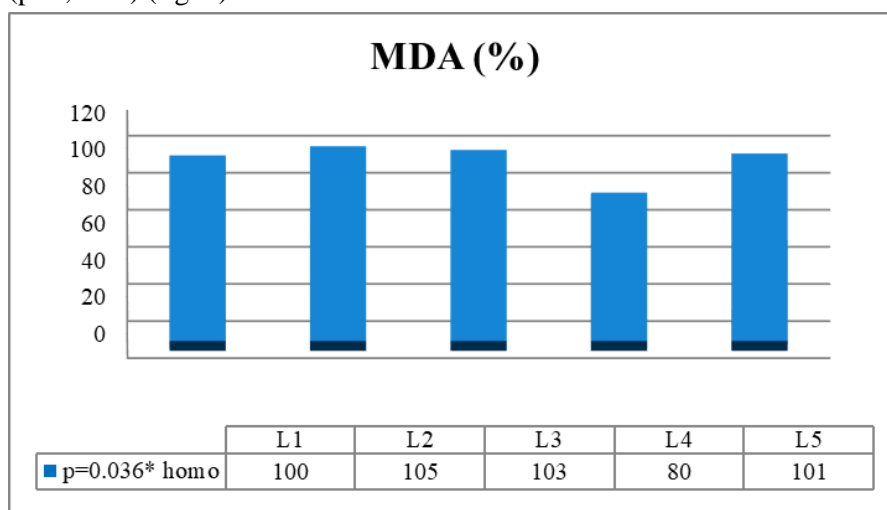


Fig. 1. Variations of tissue MDA levels

A slight increase in L3 (AMI6h) was identified initially, followed by significant decrease in L4 (AMI24h) group (p = 0.002\*\*), and return to baseline values in L5 (AMI7d) group (p = 0.004).

**Discussions.** Isoproterenol [1- (3, 4 - dihydroxyphenyl) - 2 - isopropyl aminoethanol hydrochloride (ISO)] is a synthetic catecholamine and β-adrenergic agonist that is an important regulator of myocardial contractility and metabolism (Md. Ibrahim Khalil, et al., 2015) ( Panda S., et al, 2017) (Kocak C., et al, 2016). At high doses, 85–300 mg/kg, ISO causes severe biochemical, functional and structural changes resulting in myocardial injury and necrosis (Kocak C., et al, 2016) (Senthil K.K, Stanley P.M.P., 2011).

The established mechanism of ISO induced MI are: ischemia, ROS generation, oxidative stress, and raised levels of lipid peroxides, intracellular acidosis, calcium overload and accumulation, increased cAMP, and altered membrane permeability (Md. Ibrahim Khalil, et al., 2015) (Kumar M, et al., 2016) ( Panda S., et al, 2017) (Heraldo Gueldis Lobo Filho, et al., 2011) (Hasic S., et al., 2011).

Malondialdehyde, the most known end product of lipid peroxidation ( Panda S., et al, 2017), is used as a biomarker for oxidative stress (Kathyaini R., et al., 2017) and cell membrane injury (Grotto



D., et al., 2009). The variations of tissue MDA values, identified in our groups, represented by 3% increase in 6 hours, followed by a 20% decrease over 24 hours, and elevation to baseline values during one week, are in contradiction with literature data that describes a significantly higher MDA content in CVDs and ACS (Kathyaini R., et al., 2017) (Rasool M., et al., 2019) (Bastani A., et al., 2018)

The assessed MDA content is the result of both the duration and degree of ischemia. MDA, produced and cumulated myocardium in early stage of AMI, reveals hypoxic lesions. The significant decrease of MDA level in 24 hours confirms the worsening of membrane damage and the loss of its integrity, subsequently leading to necrotic lesions.

**Conclusions.** Our study reveals the advantage of isoproterenol-induced model of myocardial infarction, highlighting biochemical mechanisms underlying the detrimental cardiovascular effects. The presence and expression of membrane lesions are directly dependent on the degree of oxidative stress, reflecting the severity of myocardial infarction. The assessment MDA is useful for the early identification of membrane integrity loss in acute myocardial infarction.

#### REFERENCES

1. Alexander JM, Bruneau BG. (2010). Lessons for cardiac regeneration and repair through development. *Trends Mol. Med.*, 426-434.
2. Bastani A., et al. (2018). Oxidant and antioxidant status in coronary artery disease. *Biomed Rep*, 9, 327-332.
3. Goyal SN, et al. (2015). Protective effects of Cardamom in isoproterenol-induced myocardial infarction in rats. *Int. J. Mol. Sci.*, 16, 27457-27469.
4. Grotto D., et al. (2009). Importance of the lipid peroxidation biomarkers and methodological aspects for malondialdehyde quantification. *Quim Nova*, 32(1), 169-174.
5. Gudumac V., et al. (2010). *Investigații biochimice. Volumul II. Micrometode. Elaborare metodică*. Chișinău.
6. Hasic S., et al. (2011). Time-dependent responses of rat troponin I and cardiac injury following isoproterenol administration. *Med Glas Ljek komore Zenicko-doboj kantona*, 8(1), 140-145.
7. Heraldo Gueldis Lobo Filho, et al. (2011). Experimental model of myocardial infarction induced by isoproterenol in rats. *Rev Bras Cir Cardiovasc*, 26(3), 469-476.
8. Kathyaini R., et al. (2017). Study on malondialdehyde as an oxidative stress marker in patients with myocardial infarction at a tertiary care centre. *Nat J of Lab Med*, 6(4), 13-16.
9. Kocak C., et al. (2016). Molecular and biochemical evidence on the protective effects of embelin and carnosic acid in isoproterenol-induced acute myocardial injury in rats. *Life Sciences*, 147, 15-23.
10. Kumar M, et al. (2016). Animal models of myocardial infarction: mainstay in clinical translation. *Regulatory Toxicology and Pharmacology* (76), 221-230.
11. Md. Ibrahim Khalil, et al. (2015). Amelioration of Isoproterenol-induced oxidative damage in rat myocardium by *Withania somnifera* leaf extract. *BioMed Research International*.
12. Panda S., et al. (2017). Preventive effect of Agnucastoides C against Isoproterenol-induced myocardial injury. *Scientific Reports*, 16146.
13. Rasool M., et al. (2019). Implications of advanced oxidation protein products (OAPPs), advanced glycation end products (AGEs) and other biomarkers in the development of cardiovascular diseases. *Saudi J Biol Sci*, 26(2), 334-339.
14. Reeve JL, et al. (2005). Don't lose heart-therapeutic value of apoptosis prevention in the treatment of cardiovascular disease. *J. Cell. Mol. Med.*, 9, 609-622.
15. Sahu B.D., et al. (2015). *Lagerstroemia speciosa* L. attenuates apoptosis in isoproterenol-induced cardiotoxic mice by inhibiting oxidative stress: possible role of Nrf2/HO-1. *Cardiovasc Toxicol*, 15, 10-22.
16. Senthil K.K, Stanley P.M.P. (2011). Protective effect of caffeic acid on lactate dehydrogenase isoenzymes, electrocardiogram, adenosine triphosphates, and hematology on isoproterenol-induced myocardial infarcted rats. *J Biochem Molecular Toxicology*, 25(2), 60-67.
17. Zaragoza C., et al. (2011). Animal models of cardiovascular diseases. *Biomed. Res. Int*. Article ID 497841



## КОМУНІКАТИВНА ТЕХНОЛОГІЯ ВЗАЄМОДІЇ З АГРЕСИВНИМ ПАЦІЄНТОМ

*Бронікова Світлана Анатоліївна, НаУКМА; професор Школи охорони здоров'я; професор; Україна*

*Оганісян Михайло Сергійович, ОРІДУ НАДУ, професор кафедри публічного управління та регіоналістики, доцент; Україна*

**Abstract.** *The article is of a purely practical nature and will help the doctor to navigate a situation that requires maximum confidence and tact at the same time.*

*Is the doctor ready for interaction with an aggressive patient? Is he able to cope with patient aggression without harm to himself? Does he accept the right of a person to show aggression, or does he think that he should immediately stop the conversation, preventing the patient from showing signs of aggressive behavior? How to develop communication in case the doctor has to treat and observe the patient in addition to the initial consultation to an aggressive patient? How should the doctor interact with a patient in a state of aggression to protect himself and help the patient? What communication techniques will help in such situations? The authors' work is dedicated to answering these questions.*

**Keywords:** *doctor, patient, communication technology, aggression enhancement, aggression reduction, step-by-step technology.*

**Вступ.** Відповіді на питання, що можна робити, щоб нівелювати агресію пацієнта, розпочнемо з того, чого робити не можна, аби не посилювати агресію. По-перше, не можна виправдовуватися: «Я не хотіла, щоб так вийшло, я хотіла допомогти». Виправдання – позиція дитини, безвідповідальної й безпорадної. Відповідальність за всю ситуацію перекладено на пацієнта й він залишається один на один зі своєю агресією і її причинами. Пацієнт обов'язково почне чинити опір, і агресія посилиться. По-друге, не можна бути байдужим: «Так-так ..., продовжуйте». У будь-якої людини відчуття, що його не почули, а емоції не зрозуміли, підсилює або викликає агресію. По-третє, іронізувати над пацієнтом, й особливо над його слабкостями: «Ну вам, звичайно, видніше, що таке здоровий спосіб життя». Іронія, може, і здається невинною, насправді це форма прояву агресії. Причому форма, що не дає можливості відповісти, як на агресію. Виходить, що людина просто жартів не розуміє. І пацієнт виявляється в пастці. Найбільш ймовірна реакція – посилення агресії. По-четверте, повчати й умовляти, радити, як учиняти, моралізувати: «Вам слід було б добре подумати, перш ніж порушувати режим». Навіть найм'якший і на вигляд доброзичливий прояв батьківської позиції – агресивний по суті. Знову виникає перетин транзакцій, що викликає конфлікт і посилення агресії. По-п'яте, не можна нападати у відповідь: «Та ви розумієте, що робите?!». Це також відповідь з батьківської позиції і теж призводить до конфлікту, причому більшого.

**Результати дослідження.** Пропонуємо відповіді на питання, що можна робити і як, тобто які саме комунікативні техніки нівелюють агресивну поведінку пацієнта.

Агресивною поведінкою визначаємо одну з форм реагування на різні фізично чи психічно несприятливі життєві ситуації, що викликають стрес, фрустрацію тощо. Психологічно агресія є одним з основних способів вирішення проблем, пов'язаних зі збереженням індивідуальності й тотожності, із захистом і зростанням відчуття власної цінності, самооцінки, рівня прагнень, а також зі збереженням та посиленням контролю над суттєвим для суб'єкта. Агресивні дії виявляються як:

- засоби досягнення якої-небудь значущої мети;
- спосіб психологічної розрядки;
- спосіб задоволення потреби в самореалізації і самоствердженні.

Отже, щонайперше, варто знайти й підкреслити щось спільне з пацієнтом, наприклад, у вас є спільна мета – одужання пацієнта. Друге, підкреслити значущість пацієнта, його думок, почуттів і сказати про свої почуття. Третє, надати пацієнтові можливість виговоритися й виявити зацікавлення до його проблем. Четверте, звернутися до фактів і запропонувати конкретний вихід із ситуації, що склалася. П'яте, впродовж діалогу тримати спокійний, упевнений темп мовлення.

Виокремлюємо п'ять комунікативних технік зниження агресії: техніка активного слухання, техніка підкреслення спільності, техніка підкреслення значущості пацієнта, техніка називання власних почуттів, техніка називання почуттів пацієнта. Результативність кожної техніки узалежнена від правил, яких варто дотримуватись.

Техніка активного слухання. Правила: підтримування зорового контакту, увага до слів та невербальних сигналів співрозмовника, повтори, уточнення, парафраз, вияв ставлення до слів, а не до особистості, резюмування й підтвердження. Наприклад: «Угу», «Так-так», «Тобто Ви говорите про...», «Чи правильно я зрозумів, що», «Ви вважаєте, що ...».

Правила техніки підкреслення спільності: виявлені риси співрозмовника мають бути приємними і сприйматися як чесноти; ці спільні риси повинні належати до експертної зони людини. Наприклад: «Ми обидва хочемо домогтися вирішення цієї ситуації», «Для мене, так само як і для вас, важливо, щоб ви почувалися краще».

Техніка підкреслення значущості співрозмовника. Правила: конкретність, обумовленість фактами, щирість. Наприклад, «Ваш опис тривожних симптомів дуже чітко й допомагає визначити лікування», «Ваша пропозиція бачиться мені дуже цінною», «Спасибі, що ви відкрито сказали мені про те, що вам не подобається. Це уможливить знаходження кращого рішення».

Техніка називання своїх почуттів потребує уважної вербалізації, наприклад, «Я здивований», «Я засмучений», «Мене зачіпає», «Мене турбує», «Мені неприємно».

Техніка вербалізації почуттів співрозмовника супроводжується шанобливим формулюванням. Не можна говорити «Ви злі», «Ви нервуете», «Ви не розумієте». Варто говорити «Ви гніваєтесь», «Вас турбує», «Ви здивовані». Наприклад: «Ви відчуваєте обурення, коли згадуєте про це», «Якщо я вас правильно зрозумів, вас засмутила поведінка мого колеги в цій ситуації», «Я згоден, що це викликає дискомфорт», «Так, звичайно, це дуже прикро».

Відзначаємо надзвичайну роль паузи. Агресивні слова пацієнта зачіпають і провокують відповідати різко, або промовчати, або навіть виправдатися. А все це лише підсилює агресію співрозмовника. Пауза допомагає припинити спонтанну неконструктивну реакцію і вибрати потрібну конструктивну техніку.

Представлені прийоми вимагають невеликого тренування, після чого їх можна застосовувати навіть у ситуації з дуже запальним співрозмовником. Вищезазначені техніки були апробовані авторами під час тренінгової діяльності й укладені в цілісну покрокову технологію, яку пропонуємо лікарям для взаємодії з негативно налаштованим пацієнтом.

Крок 1. Слухаємо збудженого пацієнта й тримаємо паузу. Зараз діалог неможливий. Пацієнт має висловитись. Уважно дослуховуємося до слів невдоволення й виявляємо щирий інтерес. Пацієнт має відчути, що перед ним не ворог, що лікар на його боці й вони об'єднані спільними цілями й завданнями. Пам'ятаймо, нічого з потоку негативу особисто Вас не стосується!

Крок 2. Надаємо пацієнту позитивний зворотний зв'язок, щоб він переконався, що почутий. Фрази, які виражають розуміння: «Я дуже добре розумію, що ...», «Цілком логічно, що ...», «Я згоден з тим, що ...», «Саме тому нам необхідно поговорити...», «Це б і мені не сподобалося...». Уникаймо негативного зворотного зв'язку: «Та Ви в цьому не розбираєтесь, ось і слухайте, коли Вам фахівець каже».

Крок 3. З'ясувати, чим саме невдоволений пацієнт, які його потреби й інтереси не були задоволеними. Ми не виправдовуємося, а ставимо відкриті питання (шанобливо, без сарказму та іронії) або висловлюємо припущення: «Якщо я Вас правильно зрозумів ...», «Що Ви маєте на увазі, коли говорите...?», «Я хочу зрозуміти, розкажіть детальніше про ... ». Ще знижує емоційну напругу пацієнта той момент, коли він бачить, що ми записуємо основні моменти його скарг. Коли співрозмовник готовий до більш конструктивного діалогу, підводимо підсумки його висловлювань, звернувши увагу лише на те, що стосується суті проблеми: «Чи правильно я Вас зрозумів, що Ви незадоволені ... (формулюємо суть виниклої проблеми) ...?». Мета – зрозуміти мотиви пацієнта, зважаючи на його втому, занепокоєння, стрес.

Крок 4. Якщо ми розуміємо, що заподіяли своїми діями пацієнтові якоїсь шкоди, висловлюємо своє співчуття: «Перепрошую...», «Вибачте, це дійсно наша помилка». Наше завдання полягає не в тому, щоб отримати прощення, а в тому, щоб висловити своє ставлення до інциденту і знайти шлях виправлення ситуації.

Крок 5. Важливо зрозуміти, наскільки претензії і ворожість пацієнта мають реальне підґрунтя, а наскільки прийшли з його минулого й зумовлені його життєвим досвідом. Під

«реальним підґрунтям» розуміємо ситуації, що спричинили негативну реакцію пацієнта. Наприклад, пацієнт дуже довго просидів у черзі, щоб потрапити на прийом, або в реєстратурі довго не могли знайти його картку, або Ви як лікар дійсно зробили якусь помилку, не всі обставини ситуації пацієнта врахували тощо. У такому випадку спокійно і в коректній формі варто вибачитись, навіть якщо від Вас ця ситуація не залежала (наприклад, не дуже оперативно спрацювала реєстратура). Рівень невдоволення знижується, коли людина чує слова вибачення, відчуває себе зрозумілою, відчуває, що її право отримувати якісне обслуговування, так само як і право бути незадоволеним, приймається й шанується іншими людьми.

Крок 6. Показуємо пацієнтові, що підходимо до розв'язання його питання, як до спільної проблеми, яка хвилює нас також сильно, як і його: «Я можу Вас зрозуміти, я і сам би відчував подібне в такій ситуації ...», «Для мене це теж дуже важливо, бо ...», «Я згоден, це дійсно складна/неприємна ситуація ...».

Крок 7. Якщо ми виявили свою помилку, дякуємо пацієнтові за те, що він допоміг її знайти. Цікавимось його думкою щодо того, як можна її виправити. Пам'ятаємо при цьому – ми не зобов'язані використовувати саме той спосіб, який пропонує пацієнт. Ми дотримуємося відомого більш ефективного методу.

Крок 8. З'ясуємо, що відчуває пацієнт. Називаємо ці відчуття, намагаючись знайти нейтральні слова. Питання про відчуття можна поєднати з питанням про зміст претензії: «Ви гнівайтесь через те, що я не даю Вам висловитися?», «Ви хвилюєтеся, що Ваше місце виявилось зайнятим?», «Ви нервуєте через те, що Ваші очікування не виправдалися?». Прояснюємо і якісь деталі ставлення пацієнта до нас. Вправним інструментом є уточнювальні питання щодо того, як пацієнт нас сприймає: «Ви вважаєте, що я Вас ображаю?», «Вам здається, що я Вас не поважаю?», «Ви думаєте, що я Вас обманюю?». Не варто висловлювати в такій розмові з пацієнтом заборону – «Не хвилюйтеся!»; примус – «Спокійніше!», «Негаймо припинити це!»; оцінку – «Погано, що ви такий нервовий!».

Крок 9. Обговорюємо можливі шляхи врегулювання конфлікту. Висловлюємо свої варіанти розв'язання проблеми. Пам'ятаємо, ідея пацієнта – найважливіша для нього. Запитуємо, що пропонує пацієнт: «Що Ви пропонуєте?», «Як ми можемо виправити ситуацію?». З'ясуємо суть пропозицій пацієнта. Повторюємо своїми словами те, що він сказав і розказуємо про свої висновки й припущення: «Ви хочете, щоб я говорив швидше?», «... щоб я виписала вам інший препарат?», «Ви хочете знати мою думку?».

Погоджуємося із справедливістю зазначених фактів. Визнаємо тільки факти, а не їх оцінки та приписані риси. Використовуємо критику для отримання корисної інформації про власні недоліки, які потребують зміни. Це чудова можливість дізнатися про те, що думають і якими бачать нас пацієнти.

Крок 10. Надаємо відповідну запити інформацію й пропонуємо рішення. Рішення обґрунтовуємо. Пояснюємо, що можемо зробити й скільки часу для цього потрібно. Якщо необхідно відмовити, використовуємо форму коректної відмови: «Пропоную обговорити такий варіант ...», «Тепер, коли з'ясували усі питання, я б хотів обговорити ..., Ви не заперечуєте?».

Пам'ятаємо: пацієнт не завжди правий, пацієнт завжди пацієнт.

**Висновки.** Усвідомлення того, що не сприяє ефективній взаємодії лікаря й пацієнта (особливості сприйняття, неякісний зворотний зв'язок, погане слухання), знання технік (активного слухання, підкреслення спільності, підкреслення значущості пацієнта, називання власних почуттів, називання почуттів пацієнта) і скрупульозне використання покрокової технології уможливить повторюваність позитивного результату взаємодії лікаря й пацієнта та сприятиме самозбереженню лікарів. Представлена технологія затребування в різних ділових сферах й особливо актуальна для використання під час взаємодії в мінливих невизначених умовах.

## ПАТОГЕНЕЗ РОЗВИТКУ ТРОМБОЗІВ У ХВОРИХ НА Ph-НЕГАТИВНІ МІЄЛОПРОЛІФЕРАТИВНІ НОВОУТВОРЕННЯ

<sup>1</sup>лікар-невролог **Бублій Ю. С.**

<sup>2</sup>д.мед.н., професор **Видиборець С. В.**

<sup>1</sup>Україна, м. Обухів, КНП ОРР «Обухівська центральна районна лікарня»

<sup>2</sup>Україна, м. Київ, Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика

**Abstract.** Decades of the research allowed identifying key pathogenetic links of thrombosis in Ph-negative chronic myeloproliferative neoplasms patients, namely: modification of membrane glycoproteins, hyperactivity of platelets, proinflammatory phenotype of leukocytes and leukocyte-platelet interaction. Recently, more attention is given to the study of triggers of formation the acquired thrombophilic condition in patients with Ph-negative chronic myeloproliferative neoplasms associated with clonality, the most promising of which is positive JAK2 V617F mutation status.

**Keywords:** pathogenesis of thrombosis, Ph-negative chronic myeloproliferative neoplasms, cell hyperactivation, JAK2 V617F mutation.

**Вступ.** Справжня поліцитемія (СП) та есенціальна тромбоцитемія (ЕТ) належить до групи «класичних» Ph-негативних мієлопроліферативних новоутворень (МПН), що характеризується клональною мієлопроліферацією та зазвичай асоціюється з мутацією підсилення функції Янус кінази 2 – JAK2V617F [1,2]. Провідну позицію в структурі ускладнень та летальності хворих на Ph-негативні МПН займають тромбози. Так, при ЕТ та СП частота тромботичних ускладнень становить 25% і 39% випадків відповідно, а летальність, яка обумовлена ними, дорівнює 31% та 38% відповідно [3, 4]. Форми клінічної маніфестації тромботичних епізодів різноманітні та варіюють від мікроциркуляторних порушень до «великих» артеріальних і венозних васкулярних подій [5,6]. У 60-70% випадків тромбозів спостерігається залучення артеріального судинного русла, що представлене інфарктами міокарду, ішемічними інсультами, а також оклюзією периферійних артерій. У хворих на Ph-негативні МПН також діагностуються різноманітні за локалізацією венозні тромботичні ускладнення: тромбоз вен нижніх кінцівок, печінки, портальної системи, синусів центральної нервової системи та тромбоемболія легеневої артерії [7]. Крім того, навіть за відсутності тромбозів в анамнезі, хворі зі СП та ЕТ перебувають у стані гіперкоагуляції, що підтверджується наявністю в їх крові маркерів активації гемостатичної системи [8].

Накопичений за останні роки матеріал про роль ГН, ТФ, ФН у забезпеченні гомеостазу заліза потребує систематизації, аналітичного осмислення та узагальнення, що і спонукало нас до відповідної роботи.

**Мета роботи** – систематизувати і узагальнити у вигляді огляду дані досліджень щодо ролі мутації JAK2 V617F у патогенезі тромбозів у хворих на хронічні мієлопроліферативні захворювання.

**Методи дослідження.** Результати досліджень знаходили в базах даних Scopus, JAMA, Scholar, NCBI, Cochrane Library и PubMed за період 1990-2019 рр. за ключовими словами, що мають відношення до захворюваності і поширеності коло ректального раку. Авторами були використані наступні методи: інформаційно-аналітичний, бібліосемантичний, системного підходу, структурно-логічного аналізу і порівняльного контент-аналізу.

**Результати і обговорення.** Патогенез розвитку тромботичних ускладнень у хворих на СП та ЕТ багатогранний [6,7]. Провідними патогенетичними ланками тромбозу та порушення мікроциркуляції при Ph-негативних МПН є кількісні і якісні зміни клітин крові, взаємодія останніх між собою, а також формування прозапального фенотипу ендотелію [9].

Одним із тригерів конформаційних змін клітинних мембран, зокрема тромбоцитів та ендотеліоцитів, є зростання напруження зсуву (НЗ) – дотичного механічного впливу току крові на ендотеліальні клітини судинного русла.

За умови внутрішньосудинного підйому рівня НЗ ендотелій зазнає більшого гемодинамічного навантаження, що спричиняє його дисфункцію та пристінкову



гіперкоагуляцію [10]. Пошкодженні ендотеліоцити розпочинають виділяти тромбомодулін, селектини Р та Е, а також фактор Віллебранда. Ці молекули ендотеліальних клітин приймають участь у прокоагуляційній активації тромбоцитів та формуванню прозапального фенотипу лейкоцитів. Додатковим ендотеліальним компонентом тромбогенезу є недостатність синтезу ендогенного оксиду азоту – потужного вазодилатора, антагоніста адгезії, агрегації, секреції тромбоцитів та адгезії лейкоцитів до ендотеліоцитів. Останній патогенетичний феномен досить характерний для хворих на Rh-негативні МПН. Так доведено, що у хворих на ЕТ визначається менша концентрація ендогенного оксиду азоту, ніж у осіб без онкогематологічної патології [8].

Збільшення НЗ також сприяє активації тромбоцитів, у процесі якої останні розпочинають секретувати вазоактивні речовини та пластинчаті фактори коагуляції. Додамо, що при СП та ЕТ зростання рівня НЗ сполучене зі збільшенням гематокриту – це призводить до звуження плазматичної зони і підсилення міжклітинних взаємодій. Наведені зміни судинно-тромбоцитарної ланки гемостазу забезпечують формування клітинних агрегатів з наступним порушення мікроциркуляції [11, 12, 13].

Існує низка досліджень, метою яких було визначення кількісних та якісних особливостей тромбоцитів, що мають значущість для збільшення ризику розвитку тромботичних ускладнень при Rh-негативних МПН. Роль тромбоцитозу в патогенезі виникнення васкулярних ускладнень при СП та ЕТ неоднозначна. З одного боку, у більшості масштабних аналізів не виявлено асоціативного зв'язку між розвитком великих кардіоваскулярних ускладнень та тромбоцитозом, проте, з іншого – визначено зниження інтенсивності мікроваскулярних симптомів за умови медикаментозної корекції кількості тромбоцитів, що пов'язане із нормалізацією їх функцій [9, 12].

Функціональні та структурні порушення тромбоцитів, а саме їх гіперактивність, зміна кількості мембранних рецепторів (адренергічних, GpIb, GpIIb/IIIa, GpIV), метаболізму арахідонової кислоти та набута недостатність пулу накопичення і зберігання тромбоцитів є потенційно можливими факторами виникнення кардіоваскулярних подій при Rh-негативних МПН [12].

Модифікація глікопротеїнових (Gp) Ib рецепторів (CD42), що обумовлена зростанням НЗ, призводить до збільшення чутливості тромбоцитів до фактору Віллебранда та послідуєчій трансформації рецепторів Gp IIb/IIIa. Взаємодія фактора Віллебранда з тромбоцитами спричиняє активацію внутрішньоклітинної інозитолфосфатної сигнальної системи та ферменту міозинкінази, що забезпечує фосфорилування міозину і утворення актоміозинового комплексу – тромбостеніну. Формування тромбостеніну є запорукою зміни цитоскелету та утворення на клітинній мембрані псевдоподій, які підсилюють адгезію тромбоцитів до колагену. Конформація рецептору Gp IIb/IIIa, що здійснюється шляхом взаємодії між  $\alpha$ Ib і  $\beta$ 3 інтегрином (Gp IIIa або Gp IV), суттєво збільшує чутливість тромбоцитів до фібриногену та міжтромбоцитарний контакт. У свою чергу, активація Gp IV зумовлює рецепцію тромбоцитів не тільки з фібриногеном, а й з фібронектином, тромбоспондіном, фактором Віллебранда та з лейкоцитами. Таким чином, характерна для СП та ЕТ перманентна активація тромбоцитарного GpIb, GpIIb/IIIa, GpIV призводить до їх виснаження, а отже, і до зменшення кількості даних глікопептидів на клітинній мембрані [6, 8, 14].

Наступним характерним мембранним дефектом тромбоцитів хворих на Rh-негативні МПН є зменшення експресії  $\alpha$ -адренергічних та простагландинових D<sub>2</sub> рецепторів. Це виникає внаслідок підвищеної агрегативної відповіді  $\alpha$ -адренергічних рецепторів на епінефрин та резистентності простагландинових D<sub>2</sub> рецепторів до антиагрегативного ефекту простагландину D<sub>2</sub> [14].

Маркером постійної гіперактивації тромбоцитів при Rh-негативних МПН є синдром набутої недостатності пулу накопичення та зберігання тромбоцитів, що характеризується зменшенням в їх гранулах ендогенних агоністів агрегації. Опосередкованою ознакою підвищеної активації тромбоцитів і синдрому набутої недостатності пулу накопичення та зберігання тромбоцитів у хворих на Rh-негативні МПН є зростання в їх крові  $\beta$ -тромбоглобуліну, фактора тромбоцитів 4, а в сечі – продуктів метаболізму тромбоксану A<sub>2</sub> [15, 16].

Субстратом для синтезу тромбоксану A<sub>2</sub> – тромбоцитарного агоніста та вазоконстриктора є арахідонова кислота, порушення метаболізму якої характерно для Rh-негативних МПН. У тромбоцитах хворих на Rh-негативні МПН визначають декілька варіантів відхилень в обміні арахідонової кислоти. Найбільш поширеною зміною є зменшення кількості арахідонової кислоти в мембрані тромбоцитів, що виникає внаслідок її мобілізації для синтезу



тромбоксану А<sub>2</sub>. Недостатність ліпооксигенази – каталізатору перетворення арахідонової кислоти в лейкотрієн А, зумовлює переважання циклооксигеназного шляху метаболізму арахідонової кислоти, а отже, і гіперпродукцію тромбоксану А<sub>2</sub>. Проте, відповідно до результатів більшості досліджень, хворі з селективною недостатністю ліпооксигенази демонструють переважання геморагічних ускладнень над тромботичними [15, 16].

Компонентом щільних гранул тромбоцитів, що експресується на поверхню мембрани клітини під час її активації та зв'язується з лейкоцитарними глікопротеїнами, є Р-селектин (CD62). У хворих на Rh-негативні МПН спостерігається більша кількість тромбоцитів, що несуть на своїй мембрані Р-селектин та тканьові фактори у порівнянні зі здоровими особами. Вищий рівень експресії наведених маркерів активації тромбоцитів також визначається у хворих на Rh-негативні МПН з тромбозами в анамнезі, ніж у пацієнтів без таких [17, 18].

Лейкоцити є незамінними компонентами тромбогенезу при Rh-негативних МПН за рахунок їх взаємодії з тромбоцитами, індукування формування прозапального прокоагуляційного фенотипу ендотеліоцитів та запалення в атеросклеротичній бляшці [9].

Низка авторів підтримує гіпотезу, що у хворих на Rh-негативні МПН як якісні, так і кількісні зміни лейкоцитів є релевантними щодо виникнення тромбозів [19, 20, 6, 20]. Зокрема підтверджено, що при СП і ЕТ лейкоцитоз понад  $15 \cdot 10^9/\text{мл}$  та  $11 \cdot 10^9/\text{мл}$  відповідно збільшує ризик розвитку великих судинних подій майже в два рази [20].

Із-поміж лейкоцитів центральну роль в розвитку запальної відповіді ендотеліоцитів при Rh-негативних МПН та активації коагуляційної системи, відіграють нейтрофіли [1, 19]. Підтвердження вагомого внеску нейтрофілів у розвиток тромбозів отримано в дослідженнях зі застосуванням гранулоцит-колоній стимулюючого фактору (ГКСФ) для мобілізації та колекції попередників гемопоетичних клітин. Так, використання ГКСФ асоціювалось з паралельним зростанням в плазмі крові пацієнтів маркерів активації коагуляційної системи та пошкодження ендотелію [18].

Активовані нейтрофіли продукують активні форми кисню, виділяють низку протеолітичних ферментів та експресують на своїй мембрані інтегрин  $\beta_2$  Mac-1 (CD11b). Усі ці молекули сприяють формуванню гіперкоагуляційного стану при Rh-негативних МПН [20, 21].

Лейкоцити хворих на СП та ЕТ мають гіперактивований фенотип, що характеризується збільшенням мембранної експресії CD11b та внутрішньоклітинної концентрації лейкоцитарної лужної фосфатази (ЛЛФ), а також мієлопероксидази. Свідченням того, що в патогенез розвитку тромбозів у пацієнтів із Rh-негативними МПН залучені наведені лейкоцитарні зміни є наявність прямопропорційного зв'язку між ними та збільшенням в плазмі крові маркерів пошкодження ендотелію (антиген фактора Віллебранда і тромбомодулін) і показників активації коагуляційного каскаду (продукти протеолізу протромбіну та D-димер) [21, 22].

Іншою особливістю лейкоцитів хворих на СП та ЕТ є наявністю на їх мембрані адгезованих тромбоцитів, що спостерігається в 40-50% та в 50-60% випадків відповідно [23]. Лейкоцитарно-тромбоцитарні комплекси утворюються за умови активації клітин та формуються за допомогою взаємодія їх селектинів. Взаємодія між селектинами лейкоцитів та тромбоцитів спричиняє активацію внутрішньоклітинних тирозинкіназ і збільшує адгезивну спроможність CD11b лейкоцитів. У наступному, CD11b лейкоцитів безпосередньо взаємодіє з GPIb (CD42) та опосередковано через фібриноген із GPIIb/IIIa тромбоцитів – це сприяє стабілізації лейкоцитарно-тромбоцитарного агрегату [26,27].

Зауважимо, що при СП та ЕТ утворення комплексів CD11b/CD42b та CD11b/CD62b відбуватись без попередньої активації тромбоцитів, що підтверджує підвищенні адгезивні властивості клональних клітин [23].

У хворих на Rh-негативні МПН кількість лейкоцитів з адгезованими на їх мембрані тромбоцитами прямопропорційно залежить від інтенсивності експресії лейкоцитами CD11b, а тромбоцитами – Р-селектину (CD62) та алельного навантаження мутацією V617F гена *JAK2* [23, 26]. Проте данні щодо залежності між кількістю лейкоцитарно-тромбоцитарних комплексів та наявністю тромбозів в анамнезі при Rh-негативних МПН залишаються суперечливими [21, 25].

Одним з найбільш вагомих тригерів формування гіперактивованого клітинного фенотипу при Rh-негативних МПН є наявність мутації V617F гена *JAK2*, що збільшує ризик виникнення тромбозів у хворих на ЕТ в два рази [22, 23]. Більш того, у *JAK2*V617F-позитивних хворих на ЕТ, на відміну від *JAK2* V617F-негативних, визначається вищий рівень активації не тільки клітинних компонентів гемостазу але і плазмених його ланок.

Виявлено, що у *JAK2 V617F*-позитивних хворих на Ph-негативні МПН спостерігається більша кількість лейкоцитів та інтенсивніша експресія ними CD14, CD11b, а тромбоцитами – P-селектину, ніж у *JAK2 V617F*-негативних пацієнтів. Також у хворих на Ph-негативні МПН із *JAK2 V617F* мутацією виявляють більшу концентрацію в плазмі крові тромбомодуліну та фактору Віллебранда у порівнянні з пацієнтами без неї [21].

Інший шлях, за допомогою якого наявність *JAK2 V617F* мутації збільшує активаційний потенціал тромбоцитів у хворих на Ph-негативні МПН є модифікація рецептора до тромбопоєтину – с-MPL. Зменшена кількість на тромбоцитах та мегакаріюцитах с-MPL є характерною особливістю пацієнтів із Ph-негативними МПН. Ймовірне пояснення цьому феномену полягає в тому, що с-MPL рецептори *JAK2 V617F* позитивних тромбоцитів відзначаються більшою чутливістю до їх активації тромбопоєтином, що індукує агрегацію та секрецію клітини. Проте, взаємозв'язку між гіперактивацією с-MPL рецепторів та розвитком тромбоцитичних епізодів у хворих на Ph-негативні МПН на поточний час не визначено [18].

Останнім часом виділяють ще один *JAK2 V617F* асоційований фактор тромбогенезу при Ph-негативних МПН – це набута резистентності до активовано протеїну С (АПС). Активований протеїн С – ендогенний антикоагулянт, що у комплексі з протеїном S приймає участь у протеолізі фактора коагуляції V та VIII. Низкою досліджень підтверджено, що недостатність протеїну С та S формує фенотип набутої резистентної до АПС у хворих на Ph-негативні МПН і корелює з наявністю в них тромбозів в анамнезі. Патогенетичне обґрунтування розвитку недостатності протеїну S при Ph-негативних МПН полягає в тому, що наведена білкова молекула підлягає протеолізу ферментами активованих лейкоцитів. Підтвердженням даній гіпотезі є те, що інтенсивність розщеплення протеїну S прямопропорційно корелює з концентрацією в крові пацієнтів із Ph-негативними МПН еластази нейтрофілів [18].

Зауважимо, що у хворих на Ph-негативні МПН із наявністю *JAK2 V617F* мутації, а також із вищим її алейним навантаженням спостерігається більша резистентність до АПС, нижча концентрація протеїну S та інгібітору шляху тканинних факторів [22].

Додатковим компонентом патогенезу виникнення тромбозів при СП та ЕТ є наявність в плазмі крові мікросателітів. Мікросателіти – це фрагменти клітин, включаючи ендотіацити, лейкоцити, еритроцити та тромбоцити, розміром від 0,1 до 1 мкм, що виділяються в кров після їх активації [28].

Збільшення мікросателітів в плазмі крові доведено у хворих із тромбоемболіями в анамнезі та в пацієнтів із різними новоутвореннями, враховуючи і Ph-негативні МПН. Останнім часом з'являються данні щодо ролі мікросателітів у тромбогенезі при ЕТ та СП. Зокрема визначено, що у хворих на ЕТ спостерігається пряма кореляція між кількістю мікросателітів та концентрацією тромбіну в плазмі їх крові [18].

**Висновки.** Можливо констатувати, що патогенез розвитку тромботичних ускладнень при Ph-негативних МПН досить складний. Проте, можливо виділити основні компоненти формування тромбогенезу у пацієнтів зі СП та ЕТ – це структурні та функціональні порушення клітин крові, а також ендотеліоцитів, що набувають протромботичного і прозапального фенотипу. Виділяють ще декілька компонентів тромбогенезу при Ph-негативних МПН – це набута резистентності до АПС та наявність мікросателітів в крові. Доведеним провідним тригером формування гіперактиваційного фенотипу клональних клітин крові та гіперкоагуляційних плазмених змін у хворих на Ph-негативні МПН є наявність *JAK2 V617F* мутації. Подальше вивчення молекулярних та клітинних компонентів патогенезу розвитку тромбозів дозволить більш ефективно прогнозувати та попереджувати їх виникнення при Ph-негативних МПН.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Силян АЕ, Новик ДК, Мартинков ВН, Воропаєва АВ, Силян АА, Тропашко ІБ, Мартыненко СМ. Молекулярно-генетический анализ распространенности основных маркеров клональной пролиферации в группах пациентов с Ph-негативными хроническими миелопролиферативными заболеваниями. Гематология. Трансфузиология. Восточная Европа. 2018. 4(1): 47-55.
2. Finazzi G, Rambaldi A, Guerini V. Risk of thrombosis in patients with essential thrombocythemia and polycythemia vera according to *JAK2V617F* mutation status. Haematologica. 2007. 92: 135-136.
3. Harrison C. Platelets and Thrombosis in Myeloproliferative Diseases. Hematology Am. Soc. Hematol. Educ. Program. 2005. 1: 409-415.

4. Thiele J. Philadelphia Chromosome–Negative Chronic Myeloproliferative Disease. *Am. J. Clin. Pathol.* 2009. 132: 261-280.
5. Гайдукова СН, Сивак ЛА. Особенности костномозгового кроветворения при истинной полицитемии в эритромицетической стадии. *Сімейна медицина.* 2014. 5(55): 62-63.
6. Гайдукова СН, Ткаченко ЕВ, Бублий ЮС. Содержание свободного гепарина в плазме крови пациентов с истинной полицитемией и частота неврологических общемозговых симптомов. *Гематология. Трансфузиология. Восточная Европа.* 2016. 2(1): 47-57.
7. Николаенко-Камышова ТП. К проблеме тромботических осложнений у больных с гепатолиенальным синдромом. *Сімейна медицина.* 2014. 6(56): 32-35.
8. Falanga A, Marchetti M. Thrombotic disease in the myeloproliferative neoplasms *Hematology Am. Soc. Hematol. Educ. Program.* 2012. 1: 571-581.
9. Barbui T, Finazzi G, Falanga A. Myeloproliferative neoplasms and thrombosis. *Blood.* 2013. 122: 2176-2184.
10. Michiels J, Berneman Z, Van Bockstaele D, et al. Clinical and laboratory features, pathobiology of platelet mediated thrombosis and bleeding complications, and the molecular etiology of essential thrombocythemia and polycythemia vera: therapeutic implications. *Semin. Thromb. Hemost.* 2006. 32: 174-207.
11. Huang P., Hellums J. Aggregation and disaggregation kinetics of human blood platelets: Part I. Development and validation of a population balance method. *Biophys. J.* 1993. 65: 334–343.
12. Elliott M, Tefferi A. Thrombosis and haemorrhage in polycythaemia vera and essential thrombocythaemia. *Br. J. Haematol.* 2005. 128: 275–290.
13. Simon D, Kunicki T, Nugent D. Platelet function defects. *Haemophilia.* 2008. 14: 1240-1249.
14. Landolfi R, Rocca B, Patrono C. Bleeding and thrombosis in myeloproliferative disorders: mechanisms and treatment. *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* 1995. 20: 203-222.
15. Jensen M, de Nully Brown P, Lund B, et al. Increased platelet activation and abnormal membrane glycoprotein content and redistribution in myeloproliferative disorder. *Br. J. Haematol.* 2000. 110: 116–124.
16. Landolfi R, Ciabattini G, Patrignani P, et al. Increased thromboxane biosynthesis in patients with polycythemia vera: evidence for aspirin-suppressible platelet activation in vivo. *Blood.* 1992. 80: 1965–1971.
17. Arellano-Rodrigo E, Alvarez-Larrán A, Reverter J, et al. Increased platelet and leukocyte activation as contributing mechanisms for thrombosis in essential thrombocythemia and correlation with the JAK2 mutational status. *Haematologica.* 2006. 91:169–175.
18. Falanga A, Marchetti M, Vignoli A, et al. Leukocyte platelet interaction in patients with essential thrombocythemia and polycythemia vera. *Exp. Hematol.* 2005. 33: 523-530.
19. Barbui T, Carobbio A, Rambaldi A, et al. Perspectives on thrombosis in essential thrombocythemia and polycythemia vera: is leukocytosis a causative factor? *Blood.* 2009. 114: 759-763.
20. Afshar-Kharghan V, Thiagarajan P. Leukocyte adhesion and thrombosis. *Curr. Opin. Hematol.* 2006. 13:34–39.
21. Falanga A, Marchetti M, Barbui T, et al. Pathogenesis of thrombosis in essential thrombocythemia and polycythemia vera: the role of neutrophils. *Semin. Hematol.* 2005. 42: 239-247.
22. Arellano-Rodrigo E, Alvarez-Larrán A, Reverter J, et al. Platelet turnover, coagulation factors, and soluble markers of platelet and endothelial activation in essential thrombocythemia: relationship with thrombosis occurrence and JAK2 V617F allele burden. *Am. J. Hematol.* 2009. 84: 102–108.
23. Cervantes F, Arellano-Rodrigo E, Alvarez-Larrán A. Blood cell activation in myeloproliferative neoplasms. *Haematologica.* 2009. 94: 1484-1488.
24. Lo S, Hung C, Lin D, et al. Involvement of platelet glycoprotein Ib in platelet microparticle mediated neutrophil activation. *J. Biomed. Sci.* 2006. 13: 787–796.
25. Jensen M, De Nully B, Lund B. et al. Increased circulating platelet-leukocyte aggregates in myeloproliferative disorders is correlated to previous thrombosis, platelet activation and platelet count. *Eur. J. Haematol.* 2001. 66: 143-151.
26. Carobbio A, Thiele J, Passamonti F, et al. Risk factors for arterial and venous thrombosis in WHO-defined essential thrombocythemia: an international study of 891 patients. *Blood.* 2011. 117: 5857-5859.
27. Finazzi G, Rambaldi A, Guerini V, et al. Risk of thrombosis in patients with essential thrombocythemia and polycythemia vera according to JAK2V617F mutation status. *Haematologica.* 2007. 92: 135-136.
28. Гайдукова СМ, Бублий ЮС. Клінічне значення визначення вмісту 2,3-дифосфогліцеринової кислоти в еритроцитах хворих на справжню поліцитемію. *Сімейна медицина.* 2016. 3(65): 153-155.

## ВИБІР ХІРУРГІЧНОЇ ТАКТИКИ ПРИ ЛАПАРОСКОПІЧНІЙ КОРЕКЦІЇ ГРИЖІ СТРАВОХІДНОГО ОТВОРУ ДІАФРАГМИ У ПОЄДНАННІ З ЖОВЧНО-КАМ'ЯНОЮ ХВОРОБОЮ

Д.м.н., проф. **Велігоцький О. М.**, аспірант **Рибак І. М.**, д.м.н. **Страховецький В. С.**,  
к.м.н. **Леонов А. В.**, к.м.н. **Денисюк І. О.**, аспірант **Чеботарьов О. С.**  
Україна, м. Харків, кафедра ендоскопії та хірургії  
Харківської медичної академії післядипломної освіти

**Abstract.** The results of examination and surgical treatment of 36 patients for the treatment of cholelithiasis in combination with a hiatal hernia (HH) of the diaphragm in 17 patients with hernia hiatal and 23 with gallstone disease in the clinic for the period from 2011 to 2019. On the basis of in-depth comparative analysis of the peculiarities of the morphological structure of the tissues of the legs of the diaphragm and remote results of surgical treatment proved the dependence of the occurrence of HH in the presence of cholelithiasis on the background of the detection of the activity of factor of proliferation Ki 67 cells the legs of the diaphragm. The presence of concomitant pathology (cholelithiasis, and HH) requires for laparoscopic correction of HH the installation of the meshes.

**Keywords:** gallstone disease; hernia hiatal; the factor of proliferation Ki 67; alloplastic; cruroraphy.

**Введення.** За даними різних авторів грижа стравохідного отвору діафрагми (ГСОД) поєднується з ЖКХ у 8-12% випадків. Недостатнє передопераційне обстеження даної групи хворих нерідко веде до гіподіагностики супутньої патології, яка потребує хірургічної корекції та невиконання необхідного в таких випадках оперативного лікування [1].

Так, біля 11 % хворих після виконання холецистектомії при повторному обстеженні мають клініку гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби (ГЕРБ) та ГСОД, яка рефрактерна до консервативної терапії та потребує хірургічного лікування [2].

З впровадженням лапароскопічних технологій стало можливим виконання одномоментних оперативних втручань при ГСОД, поєднаній з ЖКХ. Лапароскопічні оперативні втручання при вищезазначеній патології менш травматичні, забезпечують досягнення хороших результатів у 88,5- 94% хворих у строки спостереження понад 10 років [3].

Зараз відсутні єдині погляди у терапевтів, хірургів та гастроентерологів, які не мають єдиної крапки зору на тактику лікування хворих з цією патологією [4].

Таким чином, є доцільним вдосконалення хірургічного підходу до лікування хворих з ГСОД, поєднаної з ЖКХ, та визначення методу хірургічної корекції ГСОД.

**Матеріали і методи дослідження.** Проаналізовані результати обстеження й хірургічного лікування 76 пацієнтів, госпіталізованих з приводу ГСОД, ГСОД поєднаної з ЖКХ, та ізольовано ЖКХ в клініку кафедри в період з 2011 по 2019 рр. Проведений порівняльний аналіз результатів лапароскопічних оперативних втручань, виконаних з використанням алопластики стравохідного отвору діафрагми та аутопластичних способів.

Лапароскопічні втручання здійснені в усіх хворих. Симультанні лапароскопічні операції проведені у 36 хворих, які страждали на ГСОД поєднану з ЖКХ (основна група). Оперовані лапароскопічним способом: з приводу ЖКХ – 23 хворих; з приводу ГСОД – 17 пацієнтів (контрольна група).

Тривалість захворювання становила у середньому  $(50,3 \pm 12,5)$  міс. У 57 (75%) пацієнта тривалість захворювання 2 - 10 років, у 55(72,3%) - скарги турбували понад 5 років. Жінок - 44 (57,9%), чоловіків - 32 (42,1%). Вік хворих від 22 до 75 років, у середньому  $(46,3 \pm 7,1)$  року.

Найбільша захворюваність в основній групі відзначена у пацієнтів віком від 36 до 67 років.

Індекс маси тіла хворих - від 18 до 34 кг/м<sup>2</sup>, у середньому  $(29,1 \pm 2,4)$  кг/м<sup>2</sup> - в основній, та  $(28,7 \pm 3,9)$  кг/м<sup>2</sup> - у контрольній групі.

Манометрія стравоходу проведена у 52 (68,4%) пацієнтів. У 4 (7,7%) з них - хворі на ЖКХ, тиск у нижньому стравохідному сфінктері (НСС) був у межах норми (15-20 мм рт. ст.), у



решти - був значно знижений - у середньому ( $8,31 \pm 0,64$ ) мм рт. ст. Довжина НСС становила у середньому ( $1,1 \pm 0,5$ ) см.

Всі хворі оперовані у плановому порядку.

Під час оперативного втручання в основній групі проводили лапароскопічну корекцію ГСОД з використанням передньої крурорафії – 2 хворих(5,5%), задньої – 12 хворих(33,3%), та пластики поліпропіленовою сіткою з неадгезивною абдомінальною поверхнею – 22 хворих(61,2%). Усі операції в основній групі доповнювались фундоплікацією за Дором – Гаррінгтоном та закінчувались холецистектомією.

У контрольній підгрупі хворих з ГСОД проводили лапароскопічну корекцію ГСОД з використанням задньої крурорафії – 11 хворих(64,7%), та пластики поліпропіленовою сіткою з неадгезивною абдомінальною поверхнею – 6 хворих(35,3%). Усі операції в підгрупі доповнювались фундоплікацією за Дором – Гаррінгтоном.

У підгрупі хворих з ЖКХ здійснювали холецистектомію.

Усім хворим інтраопераційно була зроблена біопсія ніжок діафрагми та визначено активність фактору проліферації Кі 67.

Увесь біопсійний матеріал оброблявся за спеціальною імуногістохімічною методикою для виявлення активності фактору проліферації клітин Кі 67.

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

При аналізі біопсійного матеріалу виявлено, що в основній групі хворих у тканині ніжок діафрагми фактор проліферації клітин різко зменшений: у 23 хворих 0-1 мітоз у полі зору(збільшення у 400разів), у 8-ми – до 3-х мітотичних клітин у полі зору, а у 5-ти – 4-6 мітотичних клітин у полі зору.

В контрольній групі хворих з ГСОД такі данні: у 4-х хворих до 3-х клітин у фазі мітозу в полі зору (збільшення у 400разів), у 8-ми хворих до 10-ти клітин в фазі мітозу у полі зору, а у 5-ти хворих до 16.

В групі хворих з ЖКХ у 11-ти хворих виявлено до 6 клітин в фазі мітозу у полі зору(збільшення у 400разів), у 8-ми хворих – 10-12 мітотичних клітин у полі зору. Та у 4-х випадках 20-22.

За період спостереження 5 років і більше виявлено, що у основній групі хворих було 3 рецидиви ГСОД, в усіх випадках не був встановлений алотрансплантат та кількість клітин в фазі мітозу було зниженим – в середньому до 0-3 в полі зору.

В контрольній групі хворих з ГСОД виявлено 1 рецидив захворювання. Хворому не був встановлений алотрансплантат та кількість клітин в фазі мітозу було зниженим до 3-х в полі зору.

В підгрупі хворих з ЖКХ спостерігалися 2 випадки виникнення ГСОД при дообстеженні. Також у цих хворих активність фактору проліферації клітин Кі 67 була знижена до 6.

#### **Висновки.**

1. Виявлена залежність виникнення ГСОД при наявності ЖКХ на базі дослідження активності фактору проліферації Кі 67 клітин ніжок діафрагми.

2. Наявність поєднаної патології (ГСОД та ЖКХ) вимагає при лапароскопічній корекції ГСОД встановлення алотрансплантату.

#### **ЛІТЕРАТУРА**

1. Гришин И.Н., Воробей А.В., Чур Н.Н. Грыжи пищеводного отверстия диафрагмы и гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь. – Минск: Вышэйшая школа 2007. – 212 с.
2. Overdiagnosis of gastro-esophageal reflux disease and underdiagnosis of functional dyspepsia in a USA community / C. Pleyer, H. Bittner, G. R. Locke [et al.] // J. Neurogastroenterol. Motil. —2014. — Vol. 26, N 8. — P. 1163 — 1171.
3. Кэмерон Джон Л., Сэндон Корин Атлас оперативной гастроэнтерологии: пер с англ. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 560 с.
4. Prevalence of uninvestigated dyspepsia and gastroesophagealreflux disease in Korea: a population—based study using theRome III criteria / B. H. Min, K. C. Huh, H. K. Jung [et al.] // Dig.Dis. Sci. — 2014. — Vol. 59, N 1. — P. 2721 — 2729.



## СУЧАСНІ МЕТОДИ ДІАГНОСТИКИ ТА ПРОГНОЗУ ПРИ УРОТЕЛІАЛЬНОМУ РАКУ СЕЧОВОГО МІХУРА: ЗНАЧЕННЯ АНЕМІЇ

д.мед.н., проф. **Видиборець С. В.**,  
аспірант **Борисенко Д. О.**

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

**Abstract.** A literature review of modern methods of diagnosis and prognosis with anemia of urothelial bladder cancer was conducted. It is determined that despite the variety of diagnostic methods that allow to establish the diagnosis of a primary tumor with great accuracy, the results of treatment do not always coincide with those expected. Over the past years, our understanding of the importance of anemia in cancer patients has dramatically increased. The importance of hemoglobin levels in determining the quality of life of cancer patients receiving chemotherapy has become increasingly clear both from randomized trials and large, community – based, open-label studies. Recombinant human erythropoietin (EPO) was first approved for the treatment of anemia in patients with chronic renal disease. Before erythropoietin was available, blood transfusion was the only treatment option for severe cancer-related anemia. Potential complications associated with blood transfusion are transmission of infectious diseases, transfusion reactions, alloimmunization, over – transfusion and immune modulation with possible adverse effects on tumor growth. It is performed the analyses of effectiveness of EPO therapy in any oncological patients and shown predictors for prognostication efficiency of this therapy. For forecasting the risk of developing relapse, progression and metastasis, forecast criteria are needed. Immunohistochemical method of research using diagnostic and prognostic oncomarkers allows to solve the problem by comparing clinical and morphological sings of a tumor with immunohistochemical data. For a more accurate results of the study, the oncomarker panel is used. Attention is paid to the fact that the establishment of direct or feedback of the level of expression of oncomarkers in their various combinations gives a more accurate answer to the problems posed. A clear prognostic panel of oncomarkers recommended by the World Health Organization (2016) does not exist. For a differential approach to the treatment of patients, optimization of existing and search for new panels of oncomarkers is necessary.

**Keywords:** anemia, urothelial bladder cancer, diagnostics, treatment, iron preparations, parenteral administration, indication, efficiency.

**Вступ.** Анемічний синдром є одним із частих ускладнень при онкологічних і онкогематологічних захворюваннях [1, 2]. Він виникає як внаслідок виникнення, розвитку і прогресування пухлинного процесу, так і цитостатичної і/або променевої терапії, що застосовується для лікування онкологічних захворювань, наявності явищ гемолізу, спленоmegалії, геморагічного синдрому, гемодилуції, неефективного еритропоезу, каскаду порушень регулювання обміну заліза в організмі пацієнта, ключовою ланкою якого наразі вважають зміни синтезу гепсидину [3, 4]. Такий вид анемії отримав назву анемії злоякісного новоутворення (АЗН), а саму нозологічну форму даної анемії внесено до рубрикації Міжнародної класифікації хвороб (МКХ) під шифром D63.0. Причини виникнення АЗН можуть бути різні, але найсуттєвішими вважають наявність неопластичного процесу, зменшення числа еритроїдних клітин–попередниць (ЕКП) у кістковому мозку (КМ), погіршення їх чутливості до проліферативних сигналів, наявність інтеркурентних інфекцій, аутоімунного гемолізу, виникнення функціонального дефіциту заліза [5]. Вважають, що суттєвою ланкою в патогенезі АЗН є відсутність компенсаторного збільшення швидкості продукції еритроцитів, а також негативний вплив на КМ цитостатичних препаратів [1, 6].

Рак сечового міхура (РСМ) входить до десяти найпоширеніших злоякісних новоутворень, а з огляду тільки на пухлини сечовидільної системи, то за поширеністю він поступається тільки раку передміхурової залози [7]. У доступній літературі ми не зустріли робіт узагальнюючого і дослідницького характеру, де б висвітлювалися питання взаємозв'язку виникнення і розвитку АЗН при непластичному процесі у пацієнтів з УРСМ, що і спонукало нас до проведення відповідних досліджень.

**Мета роботи** – систематизувати і узагальнити дані щодо сучасних методів діагностики, прогнозу УРСМ, визначити значення АЗН при цьому захворюванні та викласти основні принципи ведення пацієнтів з урахуванням останніх Рекомендацій Європейського товариства онкологів (2018) [8].

**Результати і обговорення.** Уротеліальний РСМ (УРСМ) є найпоширенішою непластичною формою даного органа і у відсотковому відношенні сягає до 90 %. У трьох четвертих випадків УРМП виявляють на стадіях Та і Т1 (неінвазивні стадії), але як відмічають клініцисти, результати проведеного лікування на неінвазивних стадіях не завжди дають очікувані результати. Для діагностики і прогнозу існує значна кількість методів і алгоритмів, але вони потребують подальшого удосконалення [7, 9-11].

Усі сучасні методи діагностики УРСМ, відповідно до методик їх проведення, поділяють на неінвазивні (трансабдомінальна ультрасонографія, яку часто поєднують із оглядовою рентгенографією малої миски і внутрішньовенною орографією, комп'ютерна і магнітно-резонансна томографія, цитологічне дослідження сечі, визначення показника експресії онкомаркерів у біологічних рідинах) і інвазивні (цистоскопія і трансуретральна резекція – в обох випадках біопсії ний матеріал підлягає гістологічному дослідженню, а при трансуретральній резекції при неінвазивних стадіях і радикальне вилучення маси пухлини [7]. Стандартним же методом діагностики УРСМ наразі є цитологічне дослідження сечі, результати якого обов'язково порівнюють із даними решти досліджень. При низько диференційованих пухлинах і Тіс чутливість методу досягає відповідно 70-77 і 92-94 % [7]. Необхідно звернути увагу, що для високо- і помірно диференційованих пухлин специфічність і чутливість методу цитологічного дослідження сечі є нижчою 50 %, що зменшує його значимість [6].

Імуногістохімічний (ІГХ) метод дослідження об'єднує як первинну оцінку пухлини, так і її гістологічну належність, дає можливість у подальшому прогнозувати виникнення рецидивів і метастазів, що відбивається на тактиці і виборі подальшого лікування [10]. Метод ІГХ базується на визначенні рівня експресії (кількісна і якісна оцінка фарбованих клітин) різних онкомаркерів, що дозволяє визначити ступінь цитогенетичних порушень.

Залежно від молекулярно-біологічного значення всі онкомаркери поділяють на онкофетальні, гормональні, ферменти і рецептори. Така класифікація є зручною для розуміння процесів, що відбуваються в клітинах на молекулярному рівні [9, 11, 12]. Для визначення гістологічної належності пухлини використовують діагностичні маркери, а для визначення ступеню вірогідності подальшого її метастазування, рецидиву і прогресії розроблено прогностичні маркери [13]. Дотепер розроблено понад 200 онкомаркерів, але в повсякденній практиці використовується не більше 30 [14]. Для надійності і достовірності рекомендують комплекс онкомаркерів, але наразі не існує чіткої прогностичної панелі рекомендованої Всесвітньою організацією охорони здоров'я [15].

Антионкоген р53 в нормі відповідає за апоптоз клітини через регулювання активності системи ферментів каспаз. У разі мутації р53 його функція повністю порушується і він починає інгібувати апоптоз клітин [16]. Доведено, що посилена експресія р53 чітко корелює із ступенем інвазії УРСМ [17]. Іншими дослідниками продемонстровано, у разі посилена експресія р53 одночасно поєднується із посиленою експресією р16, то в декілька разів збільшується ризик виникнення рецидиву пухлини [18].

Про глибину інвазії УРСМ судять і по підвищеній експресії маркера проліферації Кі67, особливо така інформація є корисною на ранніх стадіях розвитку непластичного процесу. Застосовують і поєднане дослідження стану експресії Кі67 та р27 або Кі67 та р53, і у разі виявлення підвищеного їх рівня – прогнозують можливість рецидиву і зменшення ступеню диференціювання пухлинних клітин при УРСМ [19-21].

До ушкодження матриксу клітин, насамперед, протеогліканів, колагену, еластину тощо і підвищенню його проникливості для малігнізованих клітин, інвазії і подальшого метастазування, сприяють речовини із групи матриксних колагеназ. Гіперпродукція матриксних колагеназ властива для багатьох злоякісних пухлин, але досліджень у напрямку їх вивчення при УРСМ мало і вони еkleктичні, немає спільної думки дослідників щодо ступеня взаємозв'язку їх експресії і рівнем диференціювання пухлини [22-24].

Щодо експресії епідермального фактору росту (ЕФР), то вона властива як не малігнізованим, так і злоякісним епітеліальним клітинам пухлин. ЕФР бере участь у

диференціюванні клітин і регулює ріст клітин. Установлено, що на неінвазивних стадіях розвитку УРСМ підвищена експресія ЕФР не спостерігається, тому в диференційній діагностиці із доброякісними пухлинами показник його експресії не використовують.

Анемія при онкологічних захворюваннях зустрічається у понад 1/3 пацієнтів, а у тих, хто при цьому отримує хіміотерапію її частота досягає 90% [1, 2]. Епідеміологію анемії у онкологічній практиці вивчали в широкомасштабному багатомісцевому дослідженні European Cancer Anaemia Survey (ECAS, 2004) у понад 15 тис пацієнтів із злоякісними пухлинами [25]. За даними дослідників у період маніфестації захворювання частота анемії на початку дослідження становила 39,9%, а вже через 6 міс спостереження – 67,0%. Водночас в означений період зростала частота анемії середньо тяжкого та тяжкого ступеня від 10,0 до 16,2%, вона також залежала від типу пухлини та стадії розвитку захворювання. Відповідно до критеріїв Національного інституту раку (США) виділяють: легкий ступінь анемії – гемоглобін 10 – 12 г/дл; середньо тяжкий – 8 – 10 г/дл; тяжкий – 6,5 – 8 г/дл; загрожуючий життю – нижче 6,5 г/дл. Залежно від середнього об'єму еритроцитів (MCV) виділяють мікроцитарну (менше 80 фл), нормоцитарну (80-100 фл) та макроцитарну (понад 100 фл) форми анемії. Анемія погіршує якість життя, зменшує виживаність пацієнтів із злоякісними новоутвореннями, є додатковим чинником слабкості, в'ялості, втомлюваності, погіршення самопочуття. Гіпоксія, що супроводжує пухлинну тканину при анемії може посилювати резистентність до хіміотерапії і променевої терапії, бути чинником додаткових генетичних мутацій і ангиогенезу, які утруднюють контроль пухлинного росту. Чисельні дослідження за допомогою багатофакторного аналізу підтверджено зв'язок низьких показників гемоглобіну і гіпоксії пухлинної тканини з погіршенням прогнозу [2]. Установлено, що успішна корекція анемії може призвести до покращення якості життя і підвищення виживаності пацієнтів із злоякісними пухлинами і, теоретично, до сповільнення пухлинної прогресії і підвищення ефективності протипухлинної терапії [5,6].

У онкологічних хворих анемія має складне походження і може бути обумовлена різними чинниками. Причинами виникнення анемії при пухлинах можна згрупувати традиційно. Це зниження ефективності процесів еритропоезу, крововтрати, посилення гемолітичних процесів. Часто може відбуватися формування дефіциту заліза за рахунок крововтрат при розпаді пухлини або малігнізованих поліпів, недостатнім всмоктуванням заліза при пухлинному ушкодженні шлунку і тонкого кишечника, зниження апетиту та наявності нудоти/блювання, перерозподілу заліза при запальних процесах, пригніченні еритропоезу внаслідок дії цитокінів, інфільтрації кісткового мозку пухлинним клоном, пригніченні синтезу еритропоетину. Не останню роль у виникненні анемії відіграють хіміотерапія і променева терапія, що спричинюють пряму мієлотоксичну дію на кістковий мозок. Деякі цитостатичні препарати спричинюють нефротоксичну дію, що супроводжується пригніченням синтезу еритропоетину. Мієлосупресивний ефект цитостатичних препаратів може накопичуватися при повторних циклах хіміотерапії, що супроводжується повільним розвитком анемії. Як свідчать дані дослідження ECAS частота анемії після першого курсу хіміотерапії зростає з 19,5% до 46,7% після п'ятого курсу [25]. Збільшення кількості курсів хіміотерапії супроводжується також наростанням питомої ваги пацієнтів із середньо тяжким та тяжким ступенем тяжкості анемії. Вияснення причини виникнення анемії має ключове значення для вибору методу лікування. Основними причинами мікроцитарної анемії є дефіцит заліза та наявність хронічних запальних процесів (анемія хронічних захворювань. Макроцитарна анемія виникає в переважній більшості внаслідок дефіциту вітаміну В12 або фолієвої кислоти. Нормоцитарна анемія виникає при гострих кровотечах, гемолітичних процесах, неспроможності кісткового мозку, хронічних захворюваннях, аутоімунних процесах, нирковій недостатності, ендокринних розладах.

Наразі основними методами лікування анемії при онкологічних захворюваннях, зокрема тієї, що обумовлена хіміотерапією, є трансфузії середовищ, що містять еритроцити і/або призначення препаратів еритропоетину, що стимулюють еритропоез у комбінуванні (чи без) з препаратами заліза для парентерального (довенного) введення [8,26].

Трансфузія донорських еритроцитів спрямована на відновлення об'єму циркулюючих еритроцитів і підтримання нормальної кисневотransпортної функції крові при анеміях. Переливання еритроцитів супроводжується зменшенням задишки, тахікардії, підвищенням рівня гемоглобіну. Ефективність процедури переливання еритроцитів залежить від початкових параметрів рівня

гемоглобіну, ступеня його зменшення та швидкості падіння означеного показника у реципієнта, наявності чи відсутності неприпиненої кровотечі, показника гематокриту трансфузійного середовища та термінів його зберігання. Переливання однієї одиниці еритроцитної маси (кількість еритроцитів, що отримується при заготовці однієї дози крові – 450±45 мл) підвищує вміст гемоглобіну приблизно на 10 г/л та показник гематокрита на 3% (за умови відсутності кровотечі). Більш вимогливо у сучасній трансфузіології підходять до переливання еритроцитів при хронічних анеміях. При цьому керуються положенням, що при хронічних анеміях методом лікування є усунення причин(и), що їх обумовила, а не відновлення рівня гемоглобіну за допомогою трансфузій еритроцитів. Трансфузії еритроцитів призначають тільки для корекції найважливіших клінічних симптомів, що обумовлені глибокою анемією і не піддаються терапії основними патогенетичними засобами. При поєднанні серцево-судинної недостатності та анемії трансфузії еритроцитів проводять дуже обережно. Швидкість переливання має складати 1-2 мл еритроцитної маси на 1 кг маси тіла за годину. Перед трансфузією можливим є призначення діуретиків для усунення небезпеки гіперволемії через збільшення об'єму циркулюючої плазми [27-29].

Ефективність трансфузійної терапії еритроцитами повинна оцінюватися після кожного їх переливання. Як критерії ефективності слід використовувати клінічні дані, показники транспортування кисню, кількісного підвищення концентрації гемоглобіну.

Причини неефективності проведеного переливання еритроцитів мають щоразу аналізуватися. Відомо, що у здорових осіб щодобова продукція еритроцитів складає, в середньому, приблизно 0,25 мл/кг маси тіла. Виходячи із цього, за наявності мієлодепресії для підтримання на нормальному рівні концентрацію гемоглобіну достатньо переливати 200-250 мл ЕМ 1-2 рази щотижня. Необхідність у частіших трансфузіях часто буває обумовлена неефективністю, причину якої необхідно завжди встановлювати [29].

Переливання компонентів крові є потенційно небезпечним способом корекції дефіциту певного виду компонентів крові у реципієнта. Ускладнення після трансфузії можуть бути обумовлені самими різними причинами і спостерігатися у різні терміни після переливання. Однією із найважливіших проблем сучасної трансфузіології є гемотрансмисивні інфекції (ГТІ). При організації проведення трансфузійної терапії у клінічній практиці є актуальними визначення ступеню ризику виникнення посттрансфузійних ускладнень, у разі їх розвитку - ідентифікація збудника, визначення ступеня його патогенності, можливості персистенції чи здатності викликати субклінічний перебіг захворювання, розробка заходів профілактики можливих інфекційних ускладнень. В останні роки з'явилися дані щодо нових збудників гемотрансмисивних захворювань, зокрема вірусного походження, їх епідеміологію, особливості патогенезу та клінічних проявів, методів діагностики та лікування [30].

Згідно останніх рекомендацій щодо лікування АЗН є поєднання гемотрансфузій і стимуляторів еритропоезу та препаратів заліза для доведеного введення [8,32,33].

Еритропоетин (ЕПО) - нирковий гормон глікопротеїнової природи масою 34000 дальтон, що здійснює контроль і регуляцію еритроїдної проліферації та диференціації і тому займає центральне місце в еритропоезі. Однак, виявлені останнім часом наявність синтезу ЕПО та експресії ЕПО-рецепторів (ЕПО-р) в негемопоетичних органах і тканинах свідчать про можливі багатогранні функції ЕПО [31]. Основним механізмом регуляції продукції ЕПО є парціальний тиск кисню в тканинах. Підвищення парціального тиску кисню крові за принципом зворотнього зв'язку зменшує синтез ЕПО і, навпаки, гіпоксія стимулює його продукцію. Між рівнем ЕПО та кисневою ємністю крові існує зворотній лінійний логарифмічний зв'язок. Раптове зниження рівня гемоглобіну (внаслідок крововтрати, гемолізу чи недостатньої функції кісткового мозку) спричиняє експоненціальне підвищення рівня ЕПО в тисячі разів. Це зростання є швидким і зумовлене синтезом ЕПО *de novo*, а не вивільненням з запасів.

Важливе значення має висвітлення питання відносно ролі ЕПО в розвитку пухлин. Проведено багато досліджень, що стосувались визначення активності ЕПО в тканині злоякісних пухлин, спроможності їх до синтезу ЕПО, визначення рецепторів на поверхні пухлинних клітин та дослідження можливості стимуляції проліферації неоплазматичних клітин, зниження їх апоптозу, зміни чутливості до лікування. В проведених дослідженнях отримані наступні результати. Під впливом нормоксії рівень ЕПО в клітинах злоякісних пухлин 24 клітинних ліній коливався від 40,0 до 90,0 Од/мл, окрім аденокарциноми шлунка, в якій



рівень ЕПО складав від 170 до 768 Од/мл. Багато пухлин, маючи здатність продукувати ЕПО, не реагують на цитокін через відсутність, низьку щільність рецепторів на поверхні клітин або їх нефункціональність. Розпочато вирішення важливішого питання проблеми – стосовно чутливості різних пухлин до ЕПО. Установлено, що найбільша чутливість до ЕПО у таких пухлин: дрібноклітинна карцинома легень, аденокарцинома легень, аденокарцинома простати.

Гіпоксія має негативний вплив на перебіг онкозахворювання, оскільки підвищує резистентність клітин пухлини до радіотерапії, фотодинамічної та хіміотерапії, може підвищувати злоякісність клітини у зв'язку з новими мутаціями. ЕПО, покращуючи оксигенацію пухлин, сприяє відновленню ефективності радіотерапії, фотодинамічної та хіміотерапії [1,2].

За фізіологічних умов організм людини має адекватно функціонуючу систему підтримки нормального гомеостазу заліза, оскільки, як дефіцит заліза, так і перенавантаження ним обумовлюють виникнення дисфункції клітин, а у подальшому – і організму в цілому [1]. Наші знання про те, яким чином організм абсорбує харчове залізо і яким чином контролює зазначений процес у останні роки швидко зросли [34,35]. Виявлення ключових молекул, включаючи і регулюючого залізо пептиду гепсидину (ГН), розширення знань, яким чином вони регулюються та взаємодіють, призвели до створення цілісної інтегрованої моделі управління абсорбцією заліза відповідно до потреб у ньому організму. Як показав аналіз наукової літератури, сучасні дослідження зосереджені на вивченні ролі печінки, як первинного регулятора абсорбції заліза, а ГН відводять провідну роль у регулюванні його обміну [3,4,36].

Безпечний діапазон вмісту заліза в організмі достатньо вузький і суворо контролюється, насамперед, щоб уникнути як дефіциту заліза, так і його надлишку. Основна кількість заліза, що необхідне організму для процесів синтезу, надходить з макрофагів при його рециркуляції із старіючих еритроцитів. Цей процес здійснюється феропортином, гемовою оксидазою, дуоденальним транспортером двовалентних металів (DMT-1), а регулюється декількома протеїнами, до числа яких належать білок спадкового гемохроматозу (HFE), залізов'язуючі елементи (IRE) та залізов'язуючий протеїн (IRP) [35].

У процесі регуляції гомеостазу заліза бере участь ряд білків, які контролюють його всмоктування з їжі у тонкому кишечнику та рециркуляцію з макрофагів. Всмоктування заліза відбувається у клітинах епітеліального шару дуоденального відділу кишечника – ентероцитах [37]. Білки, що відповідають за метаболізм заліза, експресуються відповідно до потреби у ньому організму. При падінні кількості заліза у тканинах нижче критичного рівня, ентероцит збільшує його абсорбцію за допомогою системи регуляторів процесів насичення, після чого відбувається відновлення внутрішнього епітелію, і абсорбція заліза знижується. На різних етапах даного процесу беруть участь DMT-1, IRE і IRP, від взаємодії яких залежить експресія рецептору трансферину (ТфР) у дуоденальних криптах і, відповідно, всмоктування заліза. У свою чергу, транспортування заліза у тканини здійснюють HFE і ферропортин. При цьому HFE регулює процеси трансферу, зв'язуючи ТфР з високим ступенем афінності, а за допомогою феропортину - відбувається безпосередній транспорт заліза через мембрану в плазму [38].

У плазмі функцію транспортування заліза виконує головний залізотранспортний білок – трансферин (Тф), а накопичуються запаси заліза у феритині (Ф). Крім того, у метаболізмі заліза бере участь лактоферин (ЛФ) – залізов'язуючий білок нейтрофілів та епітеліальних секретів. Потреба організму у залізі для гемопоезу, харчовий фактор і показник насичення залізом тканин – є основними регуляторами виходу заліза з макрофагів та посилення чи пригнічення його абсорбції у кишечнику [38].

Зворотна ситуація виникає при анемічних і гіпоксичних станах. За означених умов спостерігали зменшення експресії гену гепсидину, що призводило до збільшення засвоєння заліза як із макрофагів, так і з кишечника. При гіпоксії відбувається збільшення рівня фактору індукваного гіпоксією (HIF-1 $\alpha$ ), який синтезується у нирках і контролює експресію гену еритропоетину, беручи таким чином участь у метаболізмі заліза. Очевидно, що безпосередньої взаємодії між гепсидином і HIF-1 $\alpha$  відбуватися не може, проте простежується опосередкований вплив цих гормонів на метаболізм заліза. Паралельно відбувається збільшення рівня еритропоетину та еритропоетичної активності, що призводить до швидкої мобілізації заліза з ретикулоендотеліальних клітин та використання його для синтезу гемоглобіну [38, 39].



У свою чергу, не зважаючи на очевидність факту, що продукція гепсидину регулюється рівнем заліза, наразі немає розуміння природи даного сигналу. Установлено, що мРНК гепсидину не містить регуляторних механізмів, що розпізнають залізо, але може регулюватись транскрипційним фактором, на який впливає надлишок заліза [41].

Таким чином, гепсидин можна вважати одним із ключових залізорегуляторних гормонів, медіатором анемії при хронічних та запальних захворюваннях і зв'язуючою ланкою між станом природного імунітету та метаболізму заліза. Якщо дане положення вірне, то у майбутньому, очевидно, можливе застосування гепсидину і його антагоністів у якості засобів терапії при гемохроматозі та при АЗН і анемії запалення, резистентних до дії еритропоетину.

У пацієнтів з анемією на фоні різних запальних захворювань рівень гепсидину, як і очікувалось, був підвищеним і коливався у межах 250–400 пг/мл. Причому, підвищення значень гепсидину не залежало від етіології та локалізації запального процесу. У зазначеній категорії пацієнтів також істотно підвищувався (у 8–10 раз) рівень ІЛ-6. Ці дані співпадають з думкою про тісну взаємодію ІЛ-6 та гепсидину, що призводить у підсумку до зменшення проліферації мікроорганізмів [42]. В умовах АЗН, анемії при хронічних і запальних захворюваннях виникає функціональний дефіцит заліза, кінцевою жертвою якого стає процес синтезу гемоглобіну [43].

Парентеральні засоби заліза широко застосовують для лікування вторинного дефіциту заліза і усунення його функціонального дефіциту при злоякісних новоутвореннях [32,33].

На теперішній час накопичено достатній світовий досвід застосування парентеральних засобів заліза [8]. Безпека лікування означеними засобами значно підвищилась завдяки створенню нового покоління парентеральних лікарських засобів заліза у неіонних формах. Значно розширено спектр показань до застосування парентеральних засобів заліза як у вигляді моно-, так і комбінованої терапії. Очевидно, що показання до призначення парентеральних засобів заліза в онкологічній практиці ще більше будуть розширені.

**Висновки.** АЗН є актуальною проблемою сучасної онкологічної клініки, оскільки анемічний синдром є одним із частих ускладнень онкологічних і онкогематологічних захворювань. Натомість кількість робіт, що висвітлюють дану проблему при онкологічних захворюваннях сечовидільної системи є обмеженою, недостатньо висвітлені питання вторинних метаболічних порушень при анемічній гіпоксії у поєднанні з пухлинною інтоксикацією.

УРСМ є гетерогенним захворюванням, тому для сучасної його діагностики, диференційованих підходів до лікування, прогнозування можливої відповіді пухлини на проведення лікування цитостатичними препаратами, необхідна оптимізація вже існуючих методів діагностики, лікування і прогнозування його перебігу із одночасним пошуком нових.

Впродовж останніх років здійснюються спроби пошуку додаткових чинників, кількісні або якісні зміни яких можуть бути використані з метою поліпшення діагностики та прогнозування перебігу УРСМ та визначення ролі АЗН як прогностичного чинника при означеному захворюванні.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Green JP, Arber DA, Glader B. (eds.) Wintrobe's clinical hematology. Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins. 2014. 2278.
2. Андрияка АА. Анемия злокачественного новообразования: особенности ведения пациентов. Гематология. Трансфузиология. Восточная Европа. 2018. 4(2): 223 – 229.
3. Atanasiu V., Manolescu B., Stoian I. Hepsidin – central regulator of iron metabolism. E.J. Haematol. 2007; 78(1): 3-10.
4. Видиборець СВ, Андрияка АО. Фізіологічна роль гепсидину як центрального регулятора метаболізму заліза (огляд літератури). Сімейна медицина. 2017; 1(69):154 – 157.
5. Матлан ВЛ. Анемія при злоякісних захворюваннях: диференційна діагностика та особливості лікування. Здоров'я України. 2015; жовтень: 26-27.
6. Шпарик ЯВ. Анемія при солідних пухлинах. Здоров'я України. 2015; жовтень: 10.
7. Титов ЕВ. Современные методы диагностики и прогноза уротелиальных раков мочевого пузыря. Проблемы непрерывной медичної освіти і науки. 2018; 2(29): 86-91.
8. Available at: <http://www.esmo.org>
9. Dabbs DJ. (ed.) Diagnostic immunochemistry. 2<sup>nd</sup> edition. Edinburg: Churchill Livingstone, 2006. 848.
10. O'Donoghue PM, McSweeney SE, Jhaveri K. Genitourinary imaging: current and emerging application. J. Postgrad. Med. 2010; 56(2):131 – 139.
11. Patel T, Pitman M, McKiernan JM. Bladder cancer: a review of clinical management and prognostic factors. Minerva Urol. Nephrol. 2010. 62; 4: 377 – 386.

12. Youssef RF, Shariat SF, Kapur P. Expression of cell cycle-related molecular markers in patients treated with radical cystectomy for squamous cell carcinoma of the bladder. *Hum. Pathol.* 2011. 42; 3: 347–355.
13. Protzel C, Hakenberg OW. Molecular markers in the diagnostics and therapy of urothelial cancer. *Urol. Ann.* 2010. 49; 11: 1415–1424.
14. Todenhofer T, Hennenlotter J, Kuhs U. Expedient combination of urine markers enhances their diagnostic performance in the detection of urothelial carcinoma. *Eur. Urol. Suppl.* 2013. 12; Issue 1: 364.
15. Moch H, Humphrey PA, Ulbright TM, Reuter V. The 2016 WHO Classification of Tumors of the Urinary System and Male Genital Organs. Lyon, France; International Agency for Research of Cancer. *European Urology.* 2016. 70: 101–119.
16. Dudzicz E, Goepel JR, Catto J. Global epigenetic profiling bladder cancer. *Epigenomics.* 2011. 3;1:35-45.
17. Цмокалюк ЕН, Маслякова ГН. Роль иммуногистохимических маркеров в диагностике рака мочевого пузыря. *Саратовский научно-медицинский журнал.* 2009. 5;4: 608–611.
18. Zarei S, Frank I, Boorjian SA. Prognostic significance of measured depth of invasion of urothelial carcinoma of the bladder compared to the 2010 American Joint Committee on Cancer pT2 and pT3 Classification. *J. Urol.* 2012. 188; 5: 1706–1711.
19. Масляков ГН, Понукалин АН, Цмокалюк ЕН. Роль иммуногистохимических маркеров в диагностике рака мочевого пузыря. *Саратовский научно-медицинский журнал.* 2009. 5; 4: 608–611.
20. Shariat SF, Ashfaq R, Sagalowsky AI. Predictive value of cell cycle biomarkers in nonmuscle invasive bladder transitional cell carcinoma. *J. Urol.* 2007. 177;2:481–487.
21. Tena-Suck ML, Alarcon A, Rosl F. E-cadherin expression in male urethral smears and correlation with PCR-based detection of human papillomavirus infection. *Diagnostic Cytopathology.* 2010. 38;8:583–589.
22. Семенов ЭВ, Мазаев АВ, Зуков ЗА, Куртасова ЛМ. Факторы прогноза у больных раком мочевого пузыря. *Сибирское медицинское обозрение.* 2015. 5:13–22.
23. Magali VS, Ruth O, Francis F. Membrane type I matrix metalloproteinase detection in tumors, using the iodinated endogenous tissue inhibitor 2 of metalloproteinases as imaging agent. *Cancer Biotherapy and Radiopharmaceuticals.* 2010. 4:510-520.
24. Manello F, Luchetti F, Falcieri E. Multiple roles of matrix metalloproteinase during apoptosis. *Apoptosis.* 2005; 10:19-24.
25. Ludvig H, Van Bells S, Barret-Lee P. The European Cancer Anaemia Survey (ECAS): a large, multinational, prospective survey defining the prevalence, incidence, and treatment of anemia in cancer patients. *Eur. J. Cancer.* 2004; 40:2293–2306.
26. Выдыборец СВ, Андрияка АА. Современные принципы лечения анемии у пациентов с онкогематологическими и онкологическими заболеваниями. *Гематология. Трансфузиология. Восточная Европа.* 2016. 2;3:388–396.
27. Isbister JP. Transfusion practice in clinical care. *ISBT Science series.* 2009. 4;1:259-263.
28. Marik PE, Corwin HL. Efficacy of red blood cell transfusion in the critical ill: A systematic review of the literature. *Crit Care Med.* 2008. 36;9: 2667-2674.
29. McCullough J. Transfusion medicine. John Wiley&Sons, Ltd Published. 2017. 609.
30. Выдыборец СВ, Гайдукова СН. Посттрансфузионные реакции и осложнения. *Гематология. Трансфузиология. Восточная Европа.* 2017. 3;1: 67-81.
31. Андрияка АА. Негемопоэтические функции эритропоэтина. *Гематология. Трансфузиология. Восточная Европа.* 2018. 4;2:241–241.
32. Maniatis A. The role of iron in anemia management: can intravenous iron contribute to blood conservation? *ISBT Science series.* 2009. 4;1:283-287.
33. Андрияка АА. Современное состояние и перспективы применения парентеральных препаратов железа в клинической практике. *Гематология. Трансфузиология. Восточная Европа.* 2016. 2;2:217–226.
34. Robson KJ. Hepsidin and its role on iron absorption. *Gut.* 2004; 53:617-619.
35. Roy CN., Enns CA. Iron homeostasis: new tales from the crypt. *Blood.* 2000; 96 (13): 4020–4027.
36. Deicher R., Horl WH. New insights into the regulation of iron homeostasis. *Eur. J. Clin. Inv.* 2006; 36:301–308.
37. Hunt JR., Roughead ZK. Adaptation of iron absorption in men consuming diets with high or low iron bioavailability. *Amer. J. Clin. Nutr.* 2000; 71: 94–102.
38. Eisenstein RS., Blaming KP. Iron regulatory proteins, iron responsive elements and iron homeostasis. *J. Nutr.* 1996; 128: 2295–2298.
39. Weiss G., Goodnough L.T. Anemia of chronic disease. *N. Engl. J. Med.* 2005; 352:1011-1023.
40. Wessling-Resnick M. Iron Imports. III. Transfer of iron from the mucosa into circulation. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* 2005; 289: 631-635.
41. Frazer D.M., Wilkins S.J., Becker E.M. Hepsidin expression inversely correlates with the expression of duodenal iron transporters and iron absorption in rats. *Gastroenterology.* 2002; 123: 835–844.
42. Nemeth E., Rivera S., Gabajan V. IL6 mediates hypoferrremia inducing the synthesis of the iron regulatory hormone hepsidin. *J. Clin. Inv.* 2004. 113;9: 1271–1276.
43. Andrews N.C. Anemia of inflammation: the cytokine – hepsidin link. *J.Clin.Invest.* 2004; 113;9: 1251-1253.

## МИКРОБИОЛОГИЧЕСКИЕ И ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ В ДИАГНОСТИКЕ ЛЕГОЧНОГО ТУБЕРКУЛЁЗА

*Ассистент кафедры Марина Гаманюк,  
Профессор Анатолий Вишневецкий*

*Кафедра Лабораторной Медицины  
Государственный Университет Медицины и Фармации им. Николая Тестемицану  
г. Кишинев, Республика Молдова*

**Abstract.** *Tuberculosis is a major public health problem with approximately 10 million new cases registered each year worldwide and 1.8 million deaths per year. Tuberculosis is the leading cause of death from infectious diseases worldwide. The aim of the study is to identify modern microbiological and immunological methods for the early diagnosis of pulmonary tuberculosis and widespread use in our country. Here we review the immunology and microbiology of TB with a focus on aspects that are clinically and therapeutically relevant.*

**Keywords:** *tuberculosis, immunological and microbiological methods.*

**Введение.** За последние годы отмечается рост заболеваемости и смертности туберкулезом, особенно в странах Восточной Европы. В Республике Молдова туберкулез остаётся особой проблемой Общественного Здоровья. Борьба с туберкулезом является национальным и глобальным приоритетом, что отражено в Национальной программе по борьбе с туберкулезом. Одним из основных мероприятий по профилактике и контролю заболеваемости в настоящее время является своевременная и качественная диагностика.

**Цель.** Анализ литературных источников для оценки современных микробиологических и иммунологических методов диагностики легочного туберкулёза.

**Материалы и методы.** В работе были использованы основные результаты исследований по диагностике легочного туберкулёза национальных и зарубежных исследователей. Изучение источников литературы позволило проанализировать информацию со ссылкой на изучение микробиологических и иммунологических исследований, отражающих значимость своевременного выявления больных туберкулёзом.

Ключевые слова: туберкулёз, иммунологические и микробиологические методы.

**Результаты исследования.** Анализ литературных данных, позволили оценить значимость различных микробиологических и иммунологических методов в своевременном установлении диагноза легочного туберкулёза. Бактериоскопические исследования являются наиболее доступными, быстрыми методами выявления микобактерий [2], однако пределы метода, даже при использовании самой совершенной техники, позволяют обнаружить кислотоустойчивые микобактерии при содержании их не менее 10000 микробных тел в 1 мл материала. При незначительной выраженности туберкулезного процесса в легких только у 34% пациентов удается обнаружить возбудитель при бактериоскопии мазка из мокроты [2].

Культуральный метод, отличается большей чувствительностью и имеет ряд преимуществ. Основным преимуществом это возможность получения культуры возбудителя, которая может быть подробно исследована, идентифицирована и изучена в отношении лекарственной чувствительности, вирулентности и других биологических свойств. К недостаткам относятся медленное размножение микобактерий. Для посева необходимо использовать дорогостоящие питательные среды. Существует сложность обработки патологического материала и необходима лаборатория третьего уровня [4].

В настоящее время разработан метод наноиммуофлюоресценции, предназначенный для выявления туберкулезных бактерий в патологическом материале [3]. Его проводят, с применением силиконовых наночастиц с ковалентно иммобилизованным протеином А. Этот метод значительно превосходит флюоресцентный. Использование эпифлюоресцентного фильтра облегчает учет результатов теста и сокращает необходимые для этого затраты времени [5].

Туберкулиновый кожный тест остается единственным широко используемым методом у лиц, не болеющих данным заболеванием. Для того чтобы правильно интерпретировать кожный тест, необходимо понять специфичность и чувствительность, а также положительное и отрицательное прогностическое значение теста [4].

Недавно появился новый метод диагностики латентного туберкулеза - QuantiFERON TB-2G, лишенный недостатков кожной пробы [3]. Этот метод используется в основном для определения латентных форм туберкулеза, который основан на выявлении *in vitro* продукции гамма-интерферона лимфоцитами крови пациента. В качестве индукторов синтеза интерферона используются антигены ESAT-6 и CFP-10 *M.tuberculosis*. Эти антигены экспрессируют *M.tuberculosis*, *M.bovis*, *M.africanum*, но они отсутствуют у вакцинного штамма БЦЖ и большей части нетуберкулезных микобактерий, включая *M.avium*, *M.intracellulare*, таким образом, достигается высокая специфичность показаний теста [4]. Повышение чувствительности теста и объективности его показаний достигается путем автоматизации выявления интерферона. Проведенные японскими специалистами из исследовательского института туберкулеза испытания показали, что специфичность и чувствительность теста QuantiFERON TB-2G составляют 98,1 и 89,0%, соответственно [5].

К прямым методам обнаружения МБТ можно отнести методы выявления в исследуемых образцах диагностического материала специфических фрагментов цепи ДНК возбудителя. Среди применяемых молекулярно-биологических методик наиболее широкое распространение получил метод полимеразной цепной реакции (ПЦР), в основе которого лежит многократное увеличение числа копий специфического участка ДНК [2]. Метод особенно актуален для туберкулеза, поскольку эффективен в отношении возбудителей с высокой антигенной изменчивостью, определение которых требует длительного культивирования или сложных питательных сред, а также в отношении внутриклеточных паразитов и персистирующих микроорганизмов [2]. Наряду с этим, ПЦР весьма значимым методом при проведении межвидовой и штаммовой идентификации микобактерий для дифференциации туберкулезных и нетуберкулезных микобактерий, для скорого определения лекарственной устойчивости микобактерий [2].

К недостаткам этого метода относят то, что метод не позволяет определять степень жизнеспособности выявляемых микобактерий, существует необходимость наличия высококвалифицированного персонала, хорошо оснащенных лабораторий с соблюдением требований генной инженерии, бесперебойной доставки высококачественных дорогостоящих расходных материалов, а также большое количество ложноположительных результатов, обусловленных как техническими погрешностями, так и особенностями самого метода.

Косвенные методы определения наличия МБТ в организме пациента основаны на выявлении специфических антител. Исторически первым методом является туберкулинодиагностика. Эта проба сохранила свое диагностическое значение только среди пациентов детского и подросткового возраста, когда ее результат является одним из диагностических критериев [3]. «Диаскинтест» представляет собой новый способ диагностики заболевания и состояния инфицированности, в основе которого лежит определение реакции организма обследуемого человека на специфические белки, которые встречаются только в вирулентных штаммах микобактерий [3]. «Диаскинтест» - аллерген, который представляет собой комбинацию двух рекомбинантных белков ESAT6/ CFP10. Таким образом, «Диаскинтест» по сравнению с пробой Манту, позволяет отличить состояние инфицированности туберкулезом от положительных реакций у людей привитых БЦЖ, обладает высокой чувствительностью и дает возможность судить об эффективности лечения туберкулеза, так как у всех лиц, излеченных от туберкулеза, результат «Диаскинтеста» должен быть отрицательным.

Иммунологическая диагностика туберкулеза весьма перспективна [3]. Однако до настоящего времени не разработано ни одного серологического теста, обладающего настолько высокой чувствительностью, чтобы им можно было бы заменить применяемые в настоящее время методы диагностики [4]. Одними из наиболее перспективных антигенов туберкулезных микобактерий для серологической диагностики, по мнению А. Вербона (Нидерланды), являются секреторные антигены с молекулярной массой 24 и 38 кД, а также протеины теплового шока с молекулярной массой 12 и 16 кД. В настоящее время их с успехом испытывают для диагностики латентной формы туберкулеза в случаях, когда кожный тест, бактериоскопия патологического



материала, а также тестирование методом ПЦР дали отрицательные результаты. Выявление у обследуемых специфических антител позволяет начать лечение до того, как будет поставлен окончательный диагноз на основании обнаружения туберкулезных микобактерий [3].

Быстрая и точная диагностика - непереносимые условия разрыва эпидемического процесса при туберкулезе. Стандартным экспресс-методом идентификации туберкулезных микобактерий, растущих в жидких средах, в Японии признан иммунохроматографический тест Capilia TB. Попытки ускорить темпы диагностики туберкулеза в японских клиниках посредством применения молекулярно-генетических тестов пока не дали ожидаемого результата. На точность таких методов влияние оказывает процедура сбора мокроты [4]. Проведено сравнение эффективности применения иммунохроматографического и культурального методов исследования патологического материала. Оба теста проявили одинаковую диагностическую ценность, но иммунохроматографический тест позволял достичь тех же результатов в течение всего 15 минут и не требовал никакой аппаратуры [5]. Ускоренный иммунохроматографический тест Dotassay позволяет диагностировать инфекцию нетуберкулезных микобактерий. Он основан на иммуноблоттинге и позволяет выявлять специфические антитела в сыворотке крови в течение 1 часа. Для его проведения не требуются квалифицированные специалисты и специальная аппаратура. В качестве антигенов использованы фильтраты культур клинически значимых нетуберкулезных микобактерий (*M.avium*, *M.kansasii*, *M.xenopi*, *M.chelonae*, *M.scrofulaceum*, *M.marinum*, *M.fortuitum*, *M.abscessus* и *M.szulgai*) и штамм H37Rv. *M.tuberculosis*. В комбинации с клиническим и флюорографическим исследованиями тест позволяет подтвердить или исключить инфекции нетуберкулезных микобактерий [4].

Метод гистологического исследования пораженной специфическим процессом ткани относят к достоверным методам диагностики туберкулеза. Он позволяет обнаружить грануляционную ткань и казеозный некроз, специфический для туберкулеза. Этот инвазивный метод следует применять в наиболее сложных случаях диагностики туберкулеза легких. Однако информативность гистологического исследования ограничивается относительной специфичностью туберкулезной гранулемы [4]. Похожие морфологические изменения встречаются при саркоидозе и других гранулематозных процессах. Кроме того, у пациентов с иммунодефицитом формирование туберкулем нарушается или же они не образуются.

Таким образом, современная медицина обладает широким набором методов диагностики туберкулеза. Это обусловлено сложным патогенезом заболевания, полиморфизмом проявлений, стадийностью процесса. Каждый метод имеет ограничения организационного, медицинского, экономического и психологического характера, поэтому выделение только одного из них как основного может нанести большой вред. Все направления диагностики туберкулеза имеют перспективы развития за счет технического совершенствования, а некоторые, например молекулярно-генетические, обещают качественный прорыв вперед.

**Выводы.** В заключение, хотели отметить, что для раннего выявления больных легочного туберкулеза, а также для качественного установления диагноза, лечения и профилактики необходимо использовать целый комплекс диагностических тестов. В то же время, необходимо отметить значимость классических, традиционных методов диагностики легочного туберкулеза. В современных условиях, когда бактериальная клетка приобретает все новые качества, в том числе приобретенная устойчивость к противотуберкулезными препаратами нового поколения, для раннего выявления и качественной диагностики рекомендуется ввести в медицинской практике последние разработки медицинской науки.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Алексеева, Г. И. Микроскопическое выявление кислотоустойчивых микобактерий // Туберкулез сегодня: материалы VII Рос. съезда фтизиатров. - Москва, 2003. - С. 81.
2. Перельман, М. И. Спиральная компьютерная томография в диагностике туберкулеза легких. Москва: ВИДАР, 1998. - 88 с.
3. Залуцкая, О. М. Руководство по лабораторной диагностике туберкулеза. Минск, 2013. - 135 с.
4. Jennifer Lighter, MD, Mona Rigaud, MD, MPH, Roger Eduardo, BS, Latent Tuberculosis Diagnosis in Children by Using the QuantiFERON-TB Gold In-Tube Test. In Pediatrics Vol. 123 No. 1 January 2009, pp. 30-37.
5. Kobashi Y., Mouri K., Obase Y., M Clinical evaluation of QuantiFERON TB-2G test for immunocompromised patients. Division of Respiratory Diseases, Dept of Medicine, Kawasaki Medical School, Kurashiki, Japan, 2008.



## ЩІЛЬНІСТЬ ЛІМФОЦИТІВ У ЧАСТОЧКАХ ЗАГРУДНИННОЇ ЗАЛОЗИ БІЛИХ ЩУРІВ В НОРМІ ТА ПРИ ВПЛИВІ СОЛЕЙ ВАЖКИХ МЕТАЛІВ ВПРОДОВЖ ДВОХ МІСЯЦІВ

<sup>1</sup>професор Головацький А. С.,

<sup>2</sup>доцент Добрянська Е. С.,

<sup>2</sup>асистент Піщур Д. Ю.,

<sup>2</sup>асистент Вацик Н. С.,

<sup>2</sup>асистент Йовбак Т. В.,

Україна, м. Ужгород Ужгородський національний університет

<sup>1</sup>медичний факультет №1 кафедра анатомії людини та гістології

<sup>2</sup>медичний факультет №2 кафедра фундаментальних медичних дисциплін

**Abstract.** The article presents data on the density of large, medium and small lymphocytes in the four zones of the lobules of the thymus (subcapsular, cortical, cortico-medullary and medullary) in the norm (control group of animals) and under the influence on the body of white outbred rats of the reproductive age of salts of heavy metals ( $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ ,  $\text{ZnSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ ,  $\text{FeSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ ). In the short-term use of copper and iron salts within 2 months, there were slight changes of density of lymphocytes compared to the control group in the lobules of the thymus. The consumption of zinc salts revealed an increase of the density of large, medium and small lymphocytes in all four zones of the lobules of the thymus in 1.2 - 4 times.

**Keywords:** thymus, lobules of thymus, lymphocytes, salts of heavy metals, density of lymphocytes.

**Вступ.** Важкі метали (залізо, мідь, молібден, кобальт, марганець тощо) належать до мікроелементів, що присутні в живих істотах у дуже низьких концентраціях [1, 2, 3, 4, 5, 7, 12, 13]. Нестача а також надлишок мікроелементів в організмі спричинює різні захворювання. У процесі еволюції живі організми виробили здатність до накопичування важких металів. У зв'язку з інтенсивним забрудненням довкілля, властивість «накопичувати» спричинила надмірне нагромадження важких металів в організмі людини [1–5, 7, 12, 13].

У повсякденному житті накопичувальне отруєння організму людини важкими металами відбувається через харчові продукти та воду. Неочищені і недостатньо очищені промислові, господарсько-побутові, стічні води потрапляють до криниць приватних садиб. Проте досить часто вода зі свердловини глибиною до 100 м містить значні домішки важких металів, передусім заліза і марганцю, цинку та міді [1,3,5,7].

Саме це і обумовило мету нашого дослідження: визначити закономірності зміни щільності великих, середніх та малих лімфоцитів у часточках загруднинної залози безпородних білих щурів - самців репродуктивного віку при вживанні з водою незначних доз солей важких металів упродовж двох місяців.

**Матеріали та методи дослідження.** Дослідження проведено на 40 безпородних білих щурах-самцях репродуктивного віку, яких було розділено на 4 групи по 10 особин в кожній: 1 група – контрольні тварини, які споживали дистильовану воду, 2 група тварин, які споживали водні розчини –  $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$  в дозі 0,247мг/дм<sup>3</sup>, що відповідає вмісту мінералу халькантиту у заплавах ділянок ріки Тиси, 3 група – водний розчин  $\text{ZnSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$  (цинкова сіль сірчаної кислоти) в дозі 1,505мг/дм<sup>3</sup>, 4 група – водний розчин  $\text{FeSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$  (залізний купорос) в дозі 0,5мг/дм<sup>3</sup>.

Догляд за тваринами та всі маніпуляції проводили у відповідності з положенням «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментальних та інших наукових цілей» (Страсбург,1986р.), а також «Загальних етичних принципів експериментів на тваринах», ухвалених Першим національним конгресом з біоетики (Київ,2001р.) та вимог Додатку до «Правил проведення робіт з використанням експериментальних тварин», затверджених наказом Міністерства охорони здоров'я №755 від 12 серпня 1977р. «Про заходи щодо подальшого удосконалення організаційних форм роботи з

використанням піддослідних тварин». Загруднинну залозу забирали у тварин під ефірним наркозом. Матеріал для гістологічних досліджень фіксували в розчині ФСО (формальдегід – 100мл, спирт етиловий 96° – 60 мл, льодяна оцтова кислота –30 мл) і заливали в парафінові блоки. Гістологічні зрізи товщиною 5–7 мкм фарбували гематоксилін-еозином. Морфометричним методом Стефанова С.Б. [6] за допомогою сітки №3/16 під мікроскопом МБИ – 3 (об'єктив x70, біокулярна насадка x1,5, окуляри x15) визначали щільність великих, середніх та малих лімфоцитів. Цифрові величини експериментальних даних представлені вибірковими середніми (M) з довірчим інтервалом ( $\pm L$ ) для рівня вірогідності  $p=95\%$  за Стьюдентом. Ці параметри розраховували методом Стрелкова Р.Е. [6].

**Результати та їх обговорення.** Нами встановлено, що в контрольній групі тварин у часточці загруднинної залози щільність лімфоцитів зменшується у напрямкові від кіркової речовини до мозкової (табл. 1). Особливо чітко це спостерігається у великих лімфоцитів: від  $2,24 \pm 0,40$  у субкапсулярній зоні кіркової речовини до  $2,1 \pm 0,29$  у власне кірковій речовині і до  $0,90 \pm 0,40$  у кортико-медулярній зоні, в мозковій речовині їх щільність зменшується аж до  $0,65 \pm 0,40$ . Зменшення щільності середніх лімфоцитів (див. табл. 1) менш виражене – від  $4,65 \pm 0,52$  у субкапсулярній зоні до  $1,38 \pm 0,52$  у мозковій речовині. Щільність малих лімфоцитів також має тенденцію до зменшення від  $8,15 \pm 0,92$  у субкапсулярній зоні до  $7,60 \pm 0,75$  у мозковій, але у кірковій речовині спостерігається її збільшення до  $9,25 \pm 0,96$ . У самій кірковій речовині спостерігається зменшення великих лімфоцитів і збільшення середніх та малих порівняно з іншими зонами часточки загруднинної залози. Отже, у контрольній групі щурів щільність середніх та малих лімфоцитів суттєво не відрізняється в кірковій та мозковій речовині, а великих лімфоцитів найбільше у субкапсулярній зоні часточки загруднинної залози.

Таблиця 1. Щільність великих, середніх та малих лімфоцитів у зонах часточки загруднинної залози білих щурів-самців репродуктивного віку контрольної групи на площі  $625 \text{ мкм}^2$ .

Зони часточки загруднинної залози	Щільність лімфоцитів на площі $625 \text{ мкм}^2$ , $X \pm L$		
	Тип лімфоцитів		
	Великі	Середні	Малі
Субкапсулярна зона кіркової речовини	$2,24 \pm 0,40$	$4,65 \pm 0,52$	$8,15 \pm 0,92$
Кіркова речовини	$2,10 \pm 0,29$	$2,48 \pm 0,52$	$9,25 \pm 0,96$
Кортико-медулярна зона	$0,90 \pm 0,40$	$2,33 \pm 0,46$	$8,60 \pm 0,92$
Мозкова речовина	$0,65 \pm 0,46$	$1,38 \pm 0,52$	$7,60 \pm 0,75$

При споживанні тваринами з водою  $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$  щільність лімфоцитів у часточках загруднинної залози змінюється наступним чином: у кірковій речовині зменшується щільність великих лімфоцитів з  $7,48 \pm 0,40$  до  $5,10 \pm 0,12$ , а щільність середніх залишається в межах від  $3,85 \pm 0,52$  до  $3,18 \pm 0,52$  (табл.2). Щільність малих лімфоцитів у різних зонах часточки загруднинної залози коливається в межах від  $7,95 \pm 0,42$  до  $7,65 \pm 0,16$ . Отже, при вживанні упродовж двох місяців з питною водою  $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$  у дозі  $0,247 \text{ мг/дм}^3$  щільність великих лімфоцитів, порівняно з контрольною групою, у субкапсулярній зоні кіркової речовини зростає втричі з  $2,24 \pm 0,40$  до  $7,48 \pm 0,40$ .

Таблиця 2. Щільність великих, середніх та малих лімфоцитів у зонах часточки загруднинної залози білих щурів-самців репродуктивного віку на площі  $625 \text{ мкм}^2$  при дії  $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ .

Зони часточки загруднинної залози	Щільність лімфоцитів на площі $625 \text{ мкм}^2$ , $X \pm L$		
	Тип лімфоцитів		
	Великі	Середні	Малі
Субкапсулярна зона кіркової речовини	$7,48 \pm 0,4$	$3,85 \pm 0,52$	$7,95 \pm 0,42$
Кіркова речовини	$5,10 \pm 0,12$	$3,18 \pm 0,52$	$7,65 \pm 0,16$
Кортико-медулярна зона	$2,90 \pm 0,4$	$3,60 \pm 0,26$	$7,10 \pm 0,12$
Мозкова речовина	$0,85 \pm 0,36$	$3,24 \pm 0,42$	$6,50 \pm 0,25$

Суттєво змінюється щільність лімфоцитів у часточках загруднинної залози тварин третьої групи, де до питної води додавали солі цинку ( $ZnSO_4 \cdot 7H_2O$ ). Виявлено збільшення щільності всіх типів лімфоцитів: щільність великих лімфоцитів збільшується в чотири рази до  $10,18 \pm 0,4$  (порівняно з  $2,24 \pm 0,40$  у контрольній групі), щільність середніх лімфоцитів збільшується в 1.5 разів до  $5,32 \pm 0,46$  (порівняно з  $3,33 \pm 0,46$  у контрольній групі), а щільність малих лімфоцитів збільшується з  $9,25 \pm 0,96$  (у контрольній групі) до  $11,62 \pm 0,92$  (табл. 3). Особливо збільшується щільність середніх і малих лімфоцитів у кортико-медулярній зоні та великих лімфоцитів у субкапсулярній зоні. У мозковій речовині спостерігається збільшення середніх лімфоцитів у три рази до  $4,18 \pm 0,52$  (у контрольній групі  $1,38 \pm 0,52$ ), а малих лімфоцитів - у 1.2 рази до  $9,64 \pm 0,75$  (у контрольній групі  $7,60 \pm 0,75$ ). Отже, навіть нетривалий вплив солей цинку приводить до суттєвого збільшення щільності лімфоцитів у часточці загруднинної залози.

Таблиця 3. Щільність великих, середніх та малих лімфоцитів у зонах часточки загруднинної залози білих щурів-самців репродуктивного віку на площі  $625 \text{ мкм}^2$  при дії  $ZnSO_4 \cdot 7H_2O$

Зони часточки загруднинної залози	Щільність лімфоцитів на площі $625 \text{ мкм}^2$ , $X \pm L$		
	Тип лімфоцитів		
	Великі	Середні	Малі
Субкапсулярна зона кіркової речовини	$10,18 \pm 0,40$	$5,25 \pm 0,22$	$9,15 \pm 0,92$
Кіркова речовини	$6,19 \pm 0,29$	$4,48 \pm 0,25$	$10,25 \pm 0,96$
Кортико-медулярна зона	$3,83 \pm 0,40$	$5,32 \pm 0,46$	$11,62 \pm 0,92$
Мозкова речовина	$1,25 \pm 0,46$	$4,18 \pm 0,52$	$9,64 \pm 0,75$

У четвертій групі піддослідні щури з водою споживали солі заліза ( $FeSO_4 \cdot 7H_2O$ ). У цій групі особливих змін щільності не спостерігалось, окрім того, що в кортико-медулярній зоні зменшилася кількість середніх лімфоцитів з  $4,65 \pm 0,46$  (у контрольній групі) до  $2,65 \pm 0,46$  у кортико-медулярній зоні. Одночасно у мозковій речовині спостерігається збільшення середніх лімфоцитів у два рази до  $2,71 \pm 0,22$  (у контрольній групі  $1,38 \pm 0,52$ ). Отже, нетривалий вплив солей заліза викликає незначні зміни щільності лімфоцитів у часточках загруднинної залози (табл.4).

Таблиця 4. Щільність великих, середніх та малих лімфоцитів у зонах часточки загруднинної залози білих щурів-самців репродуктивного віку на площі  $625 \text{ мкм}^2$  при дії  $FeSO_4 \cdot 7H_2O$

Зони часточки загруднинної залози	Щільність лімфоцитів на площі $625 \text{ мкм}^2$ , $X \pm L$		
	Тип лімфоцитів		
	Великі	Середні	Малі
Субкапсулярна зона кіркової речовини	$2,58 \pm 0,14$	$3,35 \pm 0,52$	$7,95 \pm 0,22$
Кіркова речовини	$1,95 \pm 0,20$	$3,28 \pm 0,52$	$9,25 \pm 0,36$
Кортико-медулярна зона	$0,98 \pm 0,24$	$2,65 \pm 0,46$	$8,2 \pm 0,22$
Мозкова речовина	$0,55 \pm 0,46$	$2,71 \pm 0,22$	$7,22 \pm 0,23$

**Висновки.** У контрольній групі тварин у часточці загруднинної залози щільність лімфоцитів зменшується у напрямкові від кіркової речовини до мозкової, а щільність середніх та малих лімфоцитів суттєво не відрізняється в кірковій та мозковій речовині, великих лімфоцитів у даній групі найбільше у субкапсулярній зоні. При вживанні упродовж двох місяців з питною водою солей  $CuSO_4 \cdot 5H_2O$  та  $FeSO_4 \cdot 7H_2O$  суттєвих змін щільності лімфоцитів, порівняно з контрольною групою, не виявляється, окрім незначного збільшення щільності великих лімфоцитів у кірковій речовині часточки загруднинної залози. Суттєво змінюється щільність лімфоцитів у третій групі тварин, які з питною водою споживали солі цинку ( $ZnSO_4 \cdot 7H_2O$ ). Спостерігається збільшення щільності всіх типів лімфоцитів: щільність великих лімфоцитів збільшується в чотири рази, щільність середніх лімфоцитів збільшується в 1.5 рази. Особливо збільшується щільність середніх і малих лімфоцитів у кортико-медулярній зоні та великих лімфоцитів у субкапсулярній зоні. У мозковій речовині спостерігається збільшення середніх лімфоцитів у три рази а малих лімфоцитів - у 1.2 рази. Отже, навіть нетривалий вплив солей цинку приводить до суттєвого збільшення щільності лімфоцитів у часточці загруднинної залози.

ЛІТЕРАТУРА

1. Бодиенкова Г.М. Роль иммунологических нарушений, сформировавшихся в результате экстремальной экологической ситуации, в развитии патологии нервной системы / Г.М. Бодиенкова, В.С. Рукавишников, Т.И. Иванская // Гигиена и санитария. – 2003. – № 6. – С. 66 – 69.
2. Дмитруха Н.М. До проблеми імунотоксичності свинцю і кадмію / Н.М. Дмитруха // Современные проблемы токсикологии. – 2009. – №1. – С. 4 – 9.
3. Мельник Н.О. Реактивні зміни органів імунної системи під впливом патологічних факторів / Н.О. Мельник, І.В. Чекмарьова, Ю.Б. Чайковський // Клінічна анатомія та оперативна хірургія. – 2004. – Т. 3, №3. – С. 5 – 8.
4. Нефедова Е.А. Модифицирующее влияние цитрата железа на кардиотоксичность ацетата свинца в эксперименте/ Е.А. Нефедова// Морфология. – 2014. – Т.8, № 4. – С. 63 – 68.
5. Паранько Н.М. Тяжелые металлы внешней среды и их влияние на иммунный статус населения / Н.М. Паранько, Э.Н. Белицкая, Н.Г. Карнаух. – Днепропетровск, 2002. – 144 с.
6. Стефанов С. Б. Сравнение морфометрических результатов по отношениям кумулят / С. Б. Стефанов // Архив анатомии. – 1982. – Т. 82, №3. – С. 91 – 94.
7. Савенкова О.О. Експериментальне визначення антагонізму біметалів при впливі на стан репродуктивної системи та ембріогенез щура / О.О. Савенкова // Вісник проблем біології і медицини. – 2013. – Вип. 1, т. 2 (99). – С.259 – 265.
8. Хомич В.Т. Склад і субмікроскопічна будова клітин лімфоїдної тканини стравохідного мигдалика курей / В. Т. Хомич, Н. В. Дишлок // Науковий вісник Національного університету біоресурсів і природокористування України. – Серія: Ветеринарна медицина, якість і безпека продукції тваринництва. – 2013. – Вип. 188 (4). – С. 229 – 234.
9. Abedi-Valugerdi M. Bacterial lipopolysaccharide both renders resistant mice susceptible to mercury-induced autoimmunity and exacerbates such autoimmunity in susceptible mice / M. Abedi-Valugerdi, C. Nilsson, A. Zargari // Clin. Exp. Immunol. – 2005. – Vol. 141. – P. 238 – 247.
10. Carvalho M.C. Behavioral, morphological and biochemical changes after in ovo exposure to methylmercury in chicks / M.C. Carvalho, E.M. Nazari // Toxicol. – 2008. – Vol. 106. – P. 180–185.
11. Gardner R.M. Mercury exposure, serum antinuclear/antinucleolar antibodies, and serum cytokine levels in mining populations in Amazonian Brazil / R.M.Gardner, J.F.Nyland, S.L.Evans // Environ. Res. – 2010. – Vol.110. – P. 345 – 354.
12. Mechanism and Health Effects of Heavy Metal Toxicity in Humans Godwill Engwa-Paschaline Ferdinand-Friday Nwalo-Marian Unachukwu - Poisoning in the Modern World - New Tricks for an Old Dog? – 2019.
13. Heavy Metals and Human Health: Mechanistic Insight into Toxicity and Counter Defense System of Antioxidants Arif Jan-Mudsser Azam-Kehkashan Siddiqui-Arif Ali-Inho Choi-Qazi Haq - International Journal of Molecular Sciences – 2015.

## МОРФОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ПЛАЦЕНТИ ЖІНОК ПРИ ВИКОРИСТАННІ РІЗНИХ ВИДІВ МЕТОДІВ КОРЕКЦІЇ ДИСКООРДИНАЦІЇ ПОЛОГОВОЇ ДІЯЛЬНОСТІ

Д.мед.н., професор Лазуренко В. В.<sup>1</sup>, аспірант Звягіна Н. Ю.<sup>1</sup>,  
д.мед.н., професор Проценко О. С.<sup>2</sup>, к.мед.н., доцент Ремньова Н. О.<sup>2</sup>

Україна, м. Харків, Харківський національний медичний університет

<sup>1</sup>Кафедра акушерства та гінекології №2

Україна, м. Харків, Харківський національний університет ім.В.Н.Каразіна

<sup>2</sup>Кафедра загальної та клінічної патології медичного факультету

**Abstract.** Results of complex morphological researches of placenta from 87 pregnancy women, showed that the heaviest damages of fabric of placenta (large hemorrhages, edema, increase of volume of fibrinoid necrosis, are in 6.5 times) registered oneself at the correction of dyscoordinational childbirth of  $\beta$ -adrenomimetic; at the correction of dyscoordinational childbirth the moderate damage of fabric of placenta (small hemorrhages, moderate edema, increase of volume of fibrinoid necrosis, are in 2.9 times) registered oneself epidural anaesthesia; and at the combined correction by phosphatidylcholin with epidural anaesthesia a placenta had the appearance of physiology norm for all markers.

**Keywords:** placenta, labor, dyscoordinational childbirth.

**Вступ.** Дискоординація пологової діяльності (ДПД) залишається актуальною і не до кінця вирішеною проблемою сучасного акушерства. Пологи у жінок з ДПД ускладнюються родовим травматизмом, акушерськими кровотечами, дистресом плоду, перинатальною патологією. Порушення матково-плацентарного кровообігу при ДПД та оперативне розродження спостерігається майже у кожній другій роділлі [1].

За даними літератури, у більшості випадків несприятливих пологів відбувається порушення перфузії з боку материнської частини плаценти за рахунок пошкодження або спазму судин [2]. Також морфологічне дослідження плаценти може додати корисну інформацію для встановлення причини та механізму несприятливих результатів пологів. Такі органометричні показники плаценти, як її діаметр, вага та товщина, можуть змінюватися залежно від манери, тривалості пологів та методів їхньої корекції.

Натепер існують різні методи корекції ДПД ( $\beta$ -адреноміметики, епідуральна анестезія та запропонований нами метод з використанням фосфатидилхоліну [3]), але дані про стан плаценти в порівняльному аспекті в залежності від способу лікування ДПД в доступній літературі нами не знайдено.

**Мета дослідження** - вивчити морфологічні та морфометричні особливості плаценти жінок при використанні різних видів методів корекції дискоординації пологової діяльності та порівняти їх з фізіологічною нормою.

**Матеріали та методи.** В залежності від застосованих методів корекції ДПД, весь матеріал для морфологічного дослідження був поділений на 4 групи. Першу групу дослідження склали 20 випадків дослідження плаценти жінок при корекції ДПД  $\beta$ -адреноміметиком (гініпралом). Другу групу дослідження склали 22 випадки дослідження плаценти жінок при корекції ДПД епідуральною анестезією. Третю групу дослідження склали 25 випадків дослідження плаценти жінок при корекції ДПД фосфатидилхоліном (ліпіном) в комбінації з епідуральною анестезією. Контрольну групу дослідження склали 20 випадків дослідження плаценти жінок при фізіологічному перебігу пологів.

Одразу після пологів плаценти зважували, а також вимірювали їхній діаметр, товщину та підраховували кількість котиледонів. Після цього, для подальшого мікроскопічного дослідження з плацент вирізалися шматочки з 3-х стандартних зон (центральна частина, частини по краю плаценти на 6 та 12 годин) та з будь-якої іншої зони, де була виявлена патологія. Вирізані шматочки плаценти занурювали у баночки з 10% формаліном на 24 години. Кожна баночка мала необхідне маркування (прізвище пацієнтки, номер історії пологів, група дослідження, зона плаценти). Потім зафіксований у формаліні матеріал підлягав стандартній проводці через спирти



зростаючої концентрації, рідину Никифорова (96% спирт і діетиловий ефір у співвідношенні 1:1), хлороформ, після чого заливався парафіном. З приготованих у такий спосіб блоків робили серійні зрізи завтовшки 3-5 мкм на мікротомі Microm HM-340. Отримані серійні зрізи забарвлювалися гематоксиліном і еозином та за методом ван Гізона. Мікроскопічні препарати вивчалися за допомогою оптичного мікроскопа VX43 з фотокамерою (Olympus Corporation, Токіо, Японія).

Кожен досліджуваний випадок підлягав оглядовій мікроскопії, під час якої оцінювався загальний характер будови плаценти, особливості її плодової та материнської поверхонь, стан судинного компоненту, та наявність або відсутність вторинних змін (крововиливи, некрози, запалення).

Для морфометричної оцінки об'єму некротичних змін у тканині плаценти використовували мікроскопічну морфометричну сітку Автандилова, яка складалася з 100 рівновіддалених крапок і вставлялася в окуляр мікроскопу при збільшенні мікроскопа  $\times 100$ . У кожному препараті було вивчено по 10 випадково обраних полів зору. Підраховувалася кількість крапок, які припали на зони фібриноїдного некрозу в плаценті, а потім отримані дані обчислювалися та були представлені у вигляді відсотків.

Статистична обробка результатів проводилася за допомогою стандартного пакета статистичних програм «STATISTICA 10.0» та «MS Excel». Для отриманих показників обчислювали середнє арифметичне (M) та стандартну помилку середнього (m). Для оцінки ступеня достовірності відмінностей між групами використовували U-критерій Манна-Уїтні.

**Результати дослідження.** *Морфологічні особливості плаценти жінок при фізіологічному перебігу пологів:* при макроскопічному дослідженні плаценти мали дискоїдну форму та були помірної щільності на дотик. Діаметр плацент становив  $19.3 \pm 2.35$  см, товщина –  $3.45 \pm 0.33$  см, вага –  $490.5 \pm 84.2$  г, кількість котиледонів –  $17.9 \pm 3.2$  шт.

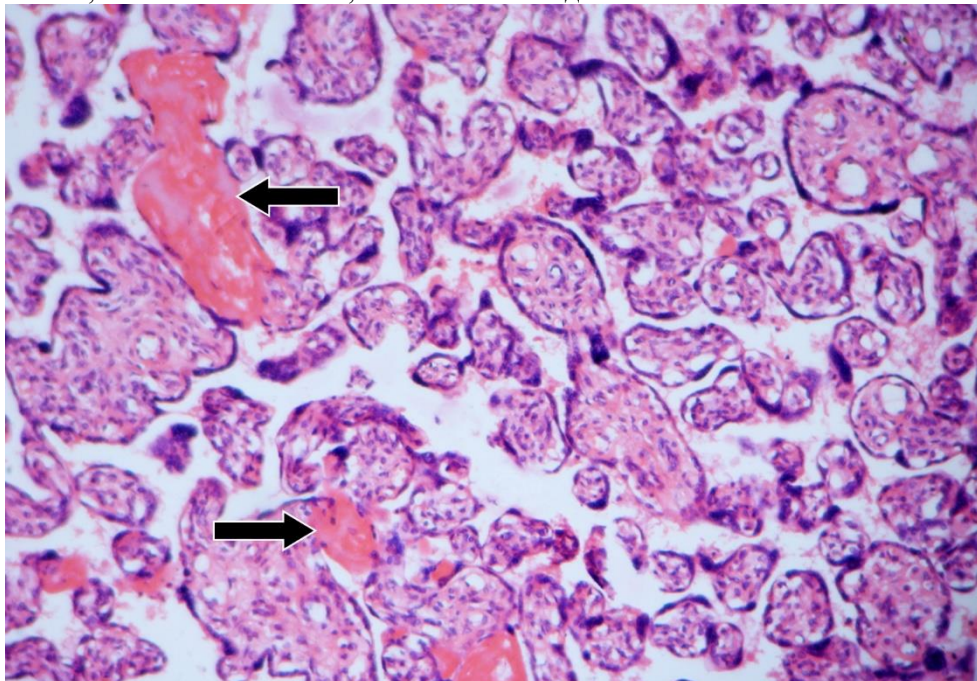


Рис. 1. Плацента жінки контрольної групи. Невеличкі зони фібриноїдного некрозу ворсинок (стрілки). Забарвлення гематоксиліном і еозином.  $\times 200$ .

При мікроскопічному дослідженні на материнській поверхні плаценти виявлялися множинні «якірні» ворсинки та трофобласти. На плодовій поверхні плаценти виявлялися множинні «стовбурові» ворсинки, що були оточені сполучною тканиною з фібрином та були покриті шарами амніона та хоріона. Також, плацентарні ворсинки містили повнокровні капіляри, плодові макрофаги (клітини Хофбауера) та фібробласти, оточені шарами трофобласта та синцитіотрофобласта. У деяких полях зору зустрічалися невеличкі зони фібриноїдного некрозу, які займали площину у середньому  $4.2 \pm 1.3\%$  (рис.1), та дрібновогнищеві крововиливи проміж ворсинками (рис. 2).

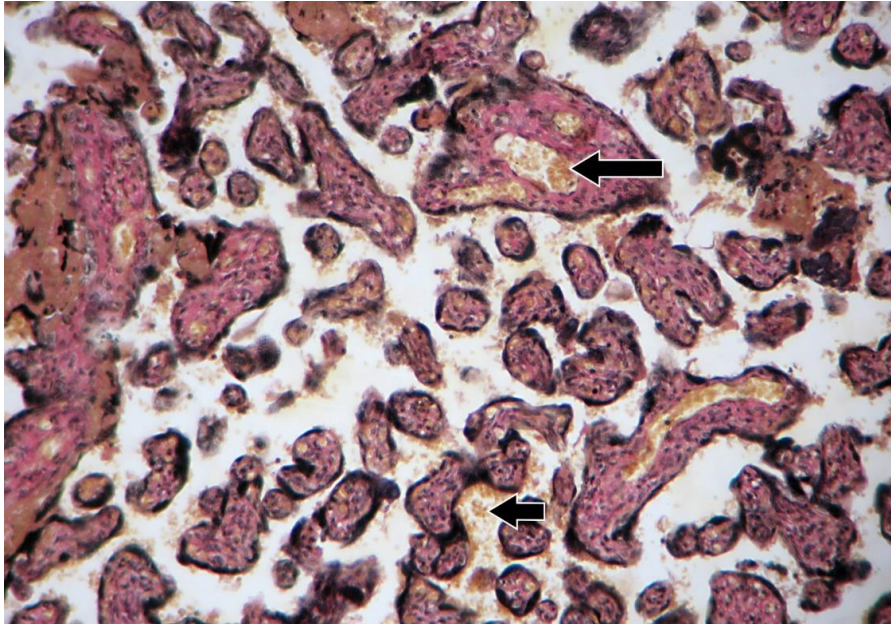


Рис. 2. Плацента жінки контрольної групи. Повнокровні судини (довга стрілка) та дрібновогнищеві крововиливи проміж ворсинками (коротка стрілка). Забарвлення за методом ван Гізона.  $\times 200$ .

Морфологічні особливості плаценти жінок при корекції дискоординованої пологової діяльності гініпралом (перша група): при макроскопічному дослідженні плаценти мали дискоїдну форму та були повнокровні, набряклі та щільні на дотик. Діаметр плацент становив  $21.2 \pm 1.46$  см, товщина –  $4.1 \pm 0.28$  см, вага –  $517.3 \pm 82.6$  г, кількість котиледонів –  $17.7 \pm 3.1$  шт.

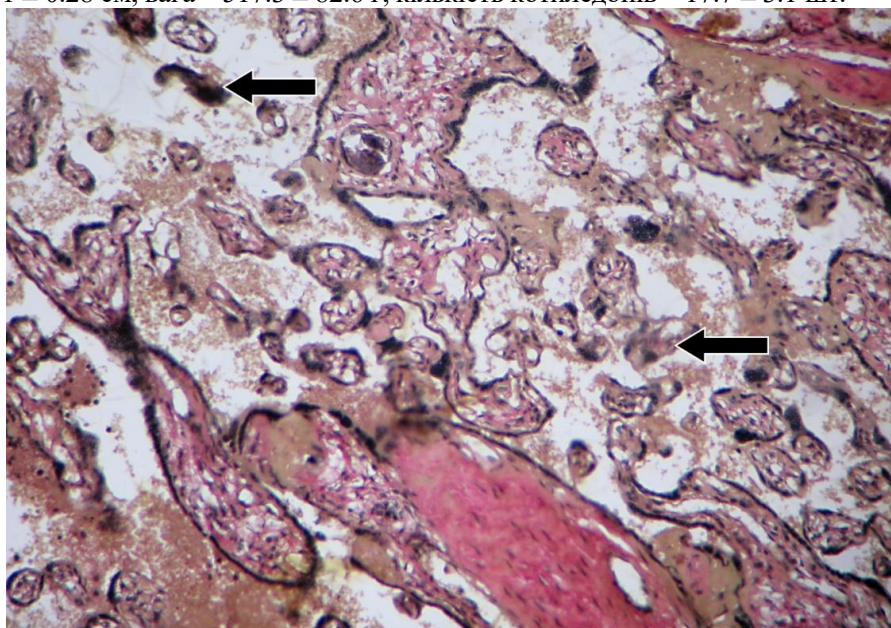


Рис. 3. Плацента жінки першої групи. Деформація та фрагментація ворсинок (стрілки). Забарвлення за методом ван Гізона.  $\times 200$ .

При мікроскопічному дослідженні на материнській поверхні плаценти виявлялися множинні значно пошкоджені «якірні» ворсинки, місцями вони були представлені у вигляді фрагментів. Простір між ворсинками також був значно збільшений за рахунок набряку та накопичення рідини (рис. 3). На плодовій поверхні плаценти виявлялися множинні «стовбурові» ворсинки, що були оточені сполучною тканиною з фібрином та були покриті шарами амніона та хоріона. Плацентарні ворсинки містили різко полнокровні капіляри, поодинокі плодові макрофаги (клітини Хофбауера) та фібробласти, оточені шарами трофобласта та синцитіотрофобласта. У всіх



полях зору зустрічалися великі зони фібриноїдного некрозу, які займали площину у середньому  $27.6 \pm 8.2\%$ , та великовогнищеві крововиливи проміж ворсинками (рис. 4).

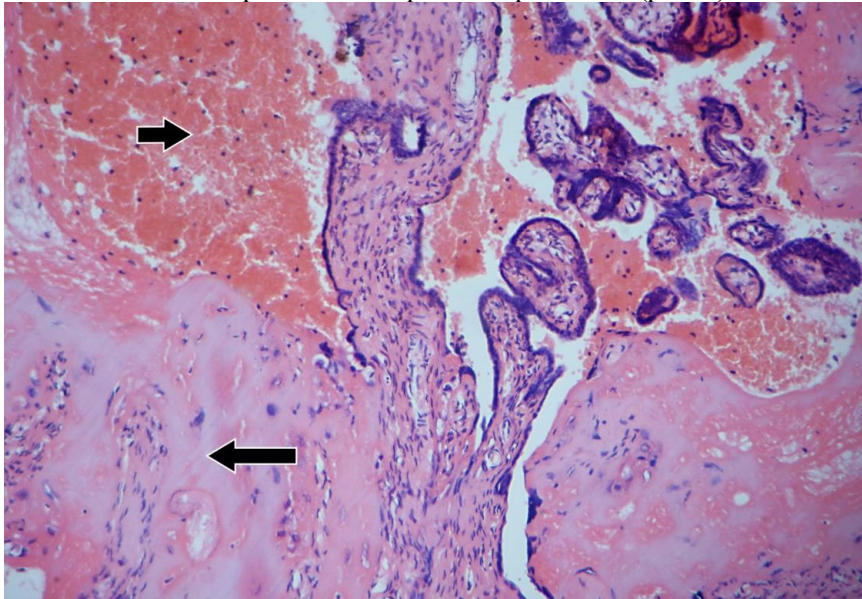


Рис. 4. Плацента жінки першої групи. Великі зливні зони фібриноїдного некрозу ворсинок (довга стрілка) та великовогнищеві крововиливи (коротка стрілка). Забарвлення гематоксилином і еозином.  $\times 200$ .

Морфологічні особливості плаценти жінок при корекції дискоординованої пологової діяльності епідуральною анестезією (група II): при макроскопічному дослідженні плаценти мали дискоїдну форму та були помірно набряклі та щільні на дотик. Діаметр плацент становив  $20.1 \pm 1.92$  см, товщина –  $3.9 \pm 0.27$  см, вага –  $510.4 \pm 80.9$  г, кількість котиледонів –  $17.5 \pm 3.1$  шт.

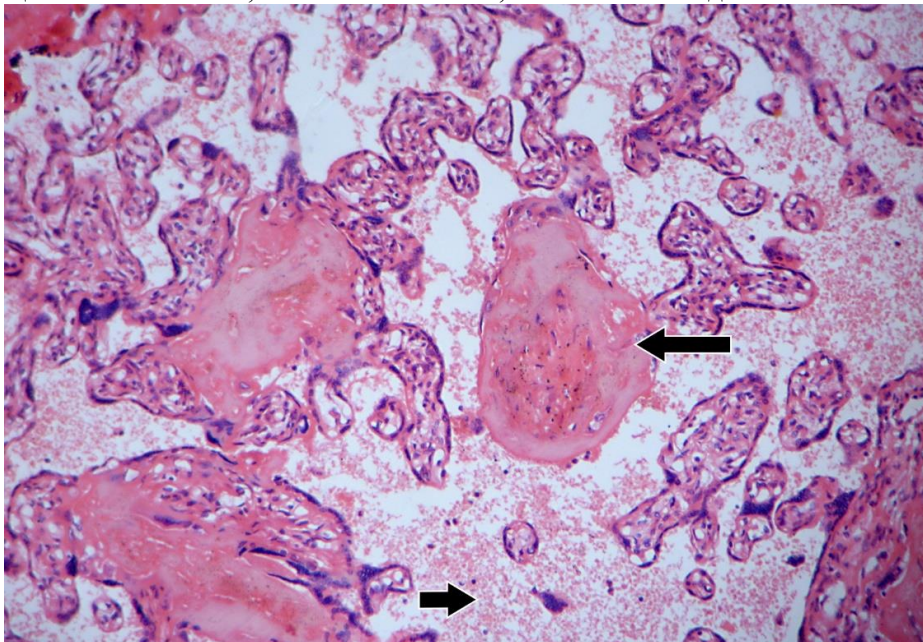


Рис. 5. Плацента жінки групи II. Множинні зони фібриноїдного некрозу ворсинок (довга стрілка) та великовогнищеві крововиливи (коротка стрілка). Забарвлення гематоксилином і еозином.  $\times 200$ .

При мікроскопічному дослідженні на материнській поверхні плаценти виявлялися множинні пошкоджені «якірні» ворсинки. Простір між ворсинками також був значно збільшений за рахунок набряку та накопичення рідини. На плодовій поверхні плаценти виявлялися множинні «стовбурові» ворсинки, що були оточені сполучною тканиною з фібрином та були покриті шарами амніона та хоріона. Плацентарні ворсинки містили нерівномірно кровонаповнені капіляри, поодинокі плодові макрофаги (клітини Хофбауера) та фібробласти,



оточені шарами трофобласта та синцитіотрофобласта. У всіх полях зору зустрічалися множинні зони фібриноїдного некрозу, які займали площину у середньому  $12.3 \pm 4.9\%$ , та великовогнищеві крововиливи проміж ворсинками (рис. 5 та рис. 6).

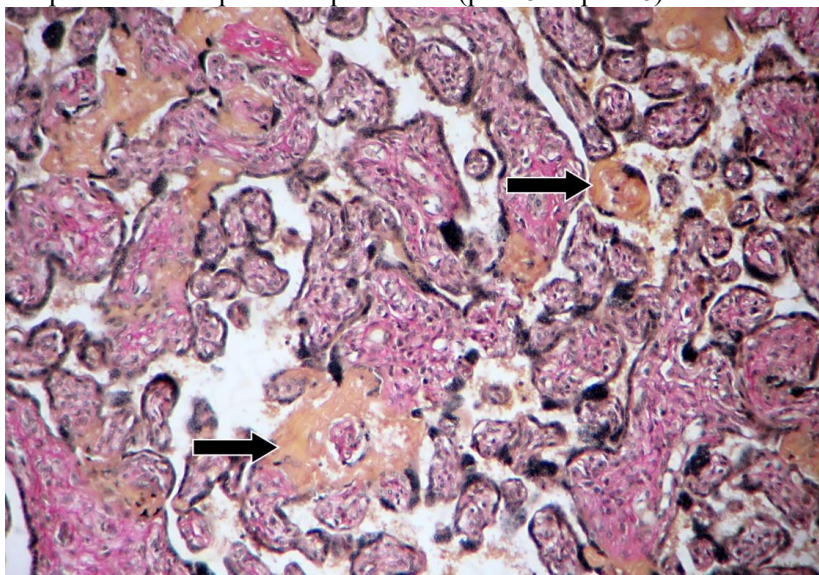


Рис. 6. Плацента жінки другої групи. Деформація, фрагментація та фібриноїдні некрози ворсинок (стрілки). Забарвлення за методом ван Гізона.  $\times 200$ .

Морфологічні особливості плаценти жінок при корекції дискоординованої пологової діяльності лініном в комбінації з епідуральною анестезією (група III): при макроскопічному дослідженні плаценти мали дискоїдну форму та були помірної щільності на дотик. Діаметр плацент становив  $19.8 \pm 2.29$  см, товщина –  $3.49 \pm 0.31$  см, вага –  $493.7 \pm 83.3$  г, кількість котиледонів –  $17.9 \pm 3.7$  шт.

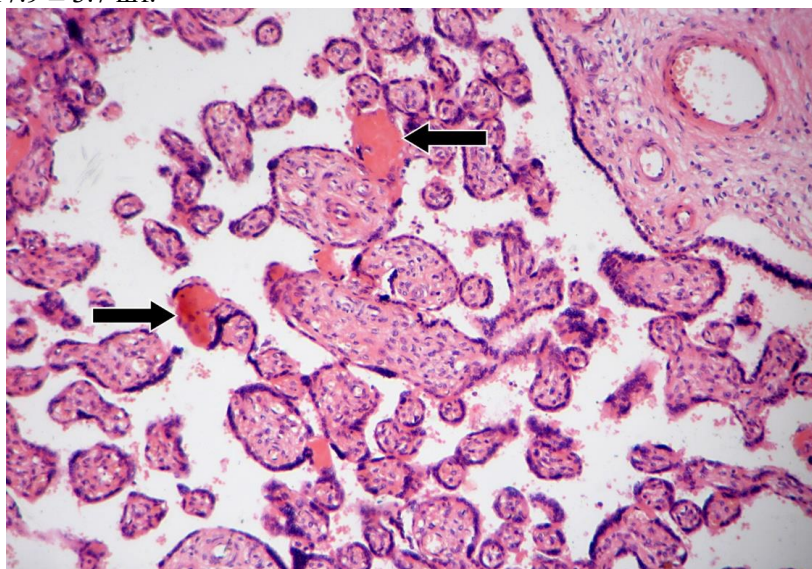


Рис. 7. Плацента жінки третьої групи. Невеличкі зони фібриноїдного некрозу ворсинок (стрілки). Забарвлення гематоксиліном і еозином.  $\times 200$ .

При мікроскопічному дослідженні на материнській поверхні плаценти виявлялися множинні «якірні» ворсинки та трофобласти. На плодовій поверхні плаценти виявлялися множинні «стовбурові» ворсинки, що були оточені сполучною тканиною та фібрином та були покриті шарами амніона та хоріона. Також, плацентарні ворсинки містили повнокровні капіляри, плодові макрофаги (клітини Хофбауера) та фібробласти, оточені шарами трофобласта та синцитіотрофобласта. У деяких полях зору зустрічалися невеличкі зони фібриноїдного некрозу, які займали площину у середньому  $4.9 \pm 1.1\%$  (рис. 7 та), та дрібновогнищеві крововиливи проміж ворсинками (рис. 8).



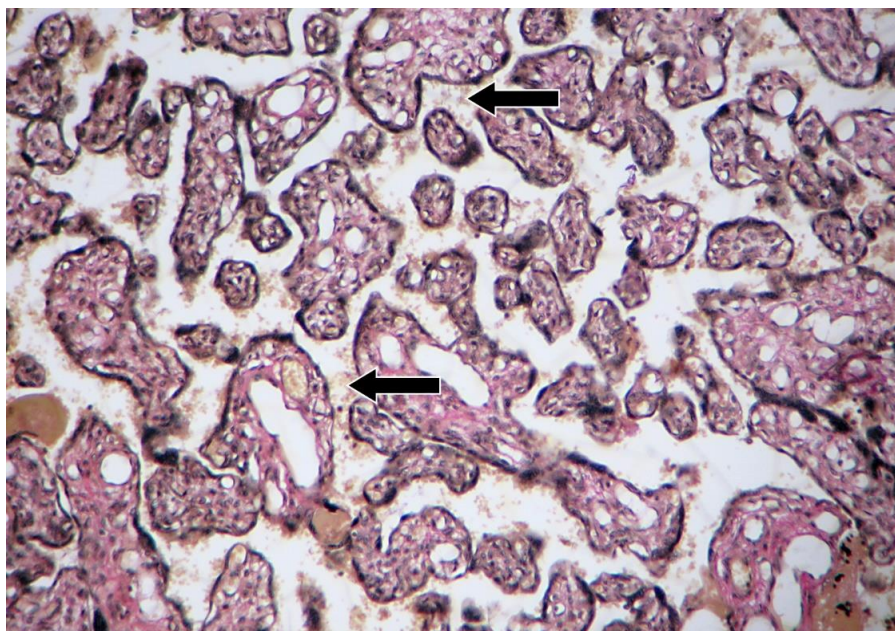


Рис. 8. Плацента жінки третьої групи. Дрібновогнищеві крововиливи проміж ворсинками (стрілки). Забарвлення за методом ван Гізона.  $\times 200$ .

Дані органомеричних показників плаценти жінок при використанні різних видів методів корекції дискоординації пологової діяльності представлені у таблиці 1.

Гініпрал є селективним агоністом  $\beta_2$ -адренорецепторів, який широко використовується в нашій країні для корекції пологів (супрессант) протягом майже 40 років. Але в останні роки почали з'являтися роботи, що вказують на негативний вплив цього препарату на перебіг і результати пологів. Гініпрал призводить до розширення плацентарних судин, набряку плаценти та зниженню інтенсивності перфузії, що призводить до гіпоксії плоду у пологах. Крім того, він може викликати набряк легень у матері, що також посилює гіпоксію плоду [4]. Отримані нами дані підтверджують негативний вплив гініпралу на морфологічний стан плаценти (група I).

Таблиця 1. Органомеричні показники плаценти та морфометричні показники об'єму фібриноїдного некрозу плацент жінок при використанні різних видів методів корекції дискоординації пологової діяльності ( $M \pm m$ )

Показник	Групи дослідження			
	Контр	I	II	III
Діаметр плаценти, см	$19.3 \pm 2.35$	$21.2 \pm 1.46$	$20.1 \pm 1.92$	$19.8 \pm 2.29$
Товщина плаценти, см	$3.45 \pm 0.33$	$4.1 \pm 0.28$ *	$3.9 \pm 0.27$	$3.49 \pm 0.31$
Вага плаценти, г	$490.5 \pm 84.2$	$517.3 \pm 82.6$	$510.4 \pm 80.9$	$493.7 \pm 83.3$
Об'єм фібриноїдного некрозу, %	$4.2 \pm 1.3$	$27.6 \pm 8.2$ *♦■	$12.3 \pm 4.9$ *o■	$4.9 \pm 1.1$ o♦

\*  $p < 0.05$  в порівнянні з аналогічними показниками групи К

°  $p < 0.05$  в порівнянні з аналогічними показниками групи I

♦  $p < 0.05$  в порівнянні з аналогічними показниками групи II

■  $p < 0.05$  в порівнянні з аналогічними показниками групи III

Як видно із таблиці 1, хоча показники діаметра та ваги плаценти всіх досліджуваних груп не мали суттєвих відмінностей від групи контролю, тим не менше була зареєстрована тенденція до збільшення цих показників у групі I. Також, у групі I було зареєстровано достовірне ( $p < 0.05$ ) підвищення показника товщини плаценти. Як показало наше подальше мікроскопічне дослідження, це відбулося за рахунок множинних крововиливів та накопичення рідини (набряк) між плацентарними ворсинками, що зробило плаценту товщою і важчою, та

мало суттєвий негативний вплив на матково-плацентарний кровотік за рахунок значної компресії плацентарних судин.

За даними літератури більше ніж двом третинам жінок застосовується епідуральна анестезія під час пологів. Роботи останніх років вказують на те, що епідуральна анестезія може бути пов'язана з плацентарними порушеннями під час пологів, такими як зниження інтенсивності плацентарного кровотоку за рахунок материнської гіпотензії та порушення кислотно-лужного балансу плоду (ацидоз) [5]. Наші власні дані підтверджують відносно негативний вплив епідуральної анестезії на морфологічний стан плаценти (група II). Як видно із таблиці 1, показники діаметра, товщини та ваги плаценти мали тенденцію до збільшення цих показників у групі II. Як показало наше подальше мікроскопічне дослідження, це відбулося за рахунок крововиливів та помірного накопичення рідини (набряк) між плацентарними ворсинками, що призводило до зовнішньої помірної компресії плацентарних судин. Треба зазначити, що якщо пологи йшли фізіологічно, то епідуральна анестезія не мала суттєвого негативного впливу на їхній перебіг. Але у випадках ускладнених пологів (важка материнська гіпо- та гіпертензія, передчасне відшарування плаценти, тощо) епідуральна анестезія додавала свій негативний вплив на плаценту до загальної негативної пологової динаміки, що призводило до важкої гіпоксії плода.

Ліпін (фосфатидилхолін) є одним із найпоширеніших фосфоліпідів, що знаходиться в мембранах клітин, а також є основним компонентом-стабілізатором клітинних мембран та сурфактанта [6]. При скороченнях матки протягом пологів відбувається компресія плацентарних судин ворсин в материнській частині плаценти, призводячи до порушення матково-плацентарного кровообігу та гіпоксії плоду. Тому стабілізація плацентарних судин для підтримки стабільного кровотоку до кінця пологів є вкрай важливим завданням. За останніми даними літератури, ліпін може виконувати таку роль, стабілізуючи ендотеліальні клітини капілярів, тим самим підтримуючи їхню цілісність [6]. Наші власні дані показали, що при комбінованому застосуванні ліпіну з епідуральною анестезією судини ворсин материнської частини плаценти зберегли свою цілісність та не були розширеними, що не призвело до крововиливів та набряків в плаценті, та не порушило матково-плацентарний кровотік. Як видно із таблиці 1, показники діаметра, товщини та ваги плаценти групи III не мали відмінностей від аналогічних показників групи контролю.

Фібриноїдний некроз ворсинок плаценти виявляється у всіх випадках пологів, але його інтенсивність залежить від ряду факторів, починаючи з материнської патології, такої як гіпертонічна хвороба, цукровий діабет, до характеру та тривалості пологів [7]. Факт наявності фібриноїдного некрозу плаценти вказує на те, що некротизовані ділянки плаценти гинуть та назавжди виключаються з матково-плацентарного кровообігу. Якщо це відбувається у першому та другому періоді пологів, плід страждає від гіпоксії, яку майже неможливо корегувати. Тому збереження цілісності та функціональності плацентарних ворсинок є пріоритетною задачею. В даному дослідженні було проведено підрахунок об'єму тканини плаценти, що знаходилася у стані фібриноїдного некрозу при використанні різних видів методів корекції дискоординації пологової діяльності. Отримані результати представлені в таблиці 1.

Як видно із таблиці 1, в групі I зареєстровано значиме та достовірне підвищення показника об'єму тканини плаценти у стані фібриноїдного некрозу як у порівнянні з контрольною групою, так і групами II та III ( $p < 0.05$  у всіх випадках). Об'єм фібриноїдного некрозу у групі II також був значимо підвищений як у порівнянні з контрольною групою, так і групами I та II ( $p < 0.05$  у всіх випадках). Об'єм фібриноїдного некрозу у групі III майже не відрізнявся від показника контрольної групи.

Таким чином, проаналізувавши морфологічні особливості плаценти жінок при використанні різних видів методів корекції дискоординації пологової діяльності та порівняв їх з фізіологічною нормою, було констатовано той факт, що при корекції дискоординації пологової діяльності гініпралом (група I) реєструвалися найтяжчі ушкодження тканини плаценти (великовогнищеві крововиливи, набряк, збільшення об'єму фібриноїдного некрозу в 6.5 разів у порівнянні з контролем); при корекції дискоординації пологової діяльності епідуральною анестезією (група II) реєструвалося помірне ушкодження тканини плаценти (дрібновогнищеві крововиливи, помірний набряк, збільшення об'єму фібриноїдного некрозу в 2.9 разів у порівнянні з контролем); а при комбінованій корекції ліпіном з епідуральною анестезією

(група III) плацента мала нормальний вигляд, а об'єм фібриноїдного некрозу тканини плаценти майже не відрізнявся від показників контрольної групи, тим самим вказуючи на високу ефективність цього методу відносно збереження не тільки цілісності тканини плаценти, але й її судинного сектору, що значно знижує інтенсивність гіпоксії плоду у пологах.

**Висновки.** При корекції дискоординації пологової діяльності гініпралом реєструвалися найтяжчі ушкодження тканини плаценти (великовогнищеві крововиливи, набряк, збільшення об'єму фібриноїдного некрозу в 6.5 разів; [p <0.05]); при корекції дискоординації пологової діяльності епідуральною анестезією реєструвалося помірне ушкодження тканини плаценти (дрібновогнищеві крововиливи, помірний набряк, збільшення об'єму фібриноїдного некрозу в 2.9 разів; [p <0.05]); а при комбінованій корекції ліпіном з епідуральною анестезією плацента мала вигляд фізіологічної норми по всім показникам [p <0.05].

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Назаренко Л.Г. Актуальні уявлення щодо прогнозування, діагностики, корекції аномалій пологової діяльності / Л.Г. Назаренко // Здоровье женщины. –2013. – № 4. – С. 12–18.
2. Bar J, Schreiber L, Golan A, Kovo M. Placental factor in spontaneous term labor in uncomplicated pregnancy. The journal of maternal-fetal & neonatal medicine : the official journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstet. 2012;25(12):2704–7].
3. Деякі аспекти лікування дискоординованої пологової діяльності/В.В.Лазуренко, Н.Ю.Звягіна, О.А.Лященко, О.Б.Овчаренко //East European Science Journal.-2019.-7(47).-P.30-33
4. Haas D, Caldwell D, Kirkpatrick P, McIntosh J, Welton N. Tocolytic therapy for preterm delivery: systematic review and network meta-analysis. BMJ 2012;345:e6226 doi: 10.1136/bmj.e6226
5. Sarit A, Sokolov A, Many A. Is epidural analgesia during labor related to retained placenta? J Perinat Med. 2016 May 1;44(4):415-9. doi: 10.1515/jpm-2014-0359
6. Rauschert S, Gázquez A, Uhl O, et al. Phospholipids in lipoproteins: compositional differences across VLDL, LDL, and HDL in pregnant women. Lipids Health Dis. 2019;18(1):20. doi:10.1186/s12944-019-0957-z
7. Shams F, Rafique M, Samoo NA, Irfan R. Fibrinoid necrosis and hyalinization observed in normal, diabetic and hypertensive placentae. J Coll Physicians Surg Pak. 2012 Dec;22(12):769-72. doi: 12.2012/JCPSP.769772

## ПРОБЛЕМЫ ОСВОЕНИЯ ПРАКТИЧЕСКИХ НАВЫКОВ У СТУДЕНТОВ 2 КУРСА ИНОСТРАННОГО ОТДЕЛЕНИЯ СПЕЦИАЛЬНОСТИ «ОБЩАЯ МЕДИЦИНА» ЗА 2017-2018 УЧЕБНЫЙ ГОД ПО ДИСЦИПЛИНЕ «АНАТОМИЯ»

к.м.н. Милюшина Я. А., к.м.н. Милюшина И. Н., Саматаева А. Т., Армиякызы А.  
Республика Казахстан, г. Семей, НАО Медицинский университет Семей

**Abstract.** *The difficulties of practical skills mastering in the discipline "Anatomy" by foreign students of second course of "General Medicine" specialty were analyzed in the article. The problem issues of OSPE in the discipline "Anatomy" for foreign students were identified. Data on the results of OSPE at various stations and among various categories of students are presented. Thus, the significant difficulties were caused at the following stations: "Arthrosindesmology", "Brain stem", "Angiology" and "Endocrine system". The problem with the identification of details of anatomical structure at the station "Arthrosindesmology" arose due to insufficient theoretical knowledge of the classification of bone junctions. Problem issues were identified at each of these stations. Poorly mastered topics were analyzed depending on the category of students. Students survey data are presented and analyzed too. The questionnaire made it possible to identify factors that negatively influence on the results of OSPE. They include the "aging" bank of natural anatomical preparations, the unfair attitude of students to study, an uncomfortable schedule for the period of the examination session, and such a factor as often problems with health at this category of students.*

*Possible ways to improve the practical skills mastering and the results of an objective structured practical exam are suggested.*

**Keywords:** *medical education, anatomy, practical skills mastering, objective structured practical exam, examination*

**Введение:** Вопросы качества высшего медицинского образования и подготовка высококвалифицированных специалистов являются на сегодняшний день чрезвычайно актуальными. Они всегда были и остаются в центре внимания научных исследований и практики управления образованием. Качество медицинского образования должно обеспечиваться системой контроля, которая должна отвечать таким требованиям, как измеримость результатов, объективность их оценки, унифицированность, технологичность и надежность. Именно подобный подход позволяет объективно оценить знания и умения. Для объективной оценки знаний уже на протяжении десяти лет на кафедре анатомии медицинского университета города Семей практическая часть итогового экзамена проводится по технологии ОСПЭ.

ОСПЭ (объективный структурированный практический экзамен) определяет практическую суть содержания контроля знаний студента и основан на четких правилах, которым должны неукоснительно следовать и экзаменатор и экзаменуемый. ОСПЭ был впервые представлен в качестве инструмента обучения и оценки в 1986 году Nayag и его коллегами для оценки практических навыков студентов на курсе физиологии [1]. Целью ОСПЭ является оценка знаний и практических навыков, приобретенных обучающимися за время освоения дисциплины, для принятия решения об успешности завершения программы обучения и заключения относительно достижения студентом критериев, предусмотренных программой обучения или стандартами, и его готовности к переходу к следующему курсу [2]. Объективный структурированный практический экзамен – это метод оценки практической компетентности студентов в медицинских вузах на основе объективного тестирования через выполнение практических заданий. Образовательные цели каждой дисциплины описаны в качестве конечных результатов обучения в типовых и рабочих учебных программах соответствующих дисциплин в виде знаний, умений и навыков [3]. ОСПЭ остается наиболее эффективным инструментом для оценки практических аспектов анатомических знаний в системе, где базовые знания интегрированы с клинической частью анатомии [4, 5, 6]. Форма аттестации практических навыков и умений по технологии ОСПЭ с учетом требований типовых, рабочих



учебных программ, определяется решениями заседания кафедры в течение месяца с начала академического периода. Студент в процессе подготовки к сдаче экзамена знакомится с примерным перечнем заданий и алгоритмом прохождения станций. Освоение практических навыков предусматривает каждое практическое занятие. Перечень практических навыков по всем темам аудиторных занятий предоставляется студентам. Для самостоятельной работы с препаратами, планшетами и муляжами используются специально оборудованные комнаты. Для адаптации к условиям практического экзамена по всем разделам анатомии на рубежных контролях принимаются и оцениваются практические навыки по данной методике. Это позволяет уменьшить стресс на экзамене и провести его в более комфортных условиях.

Практический экзамен для студентов второго курса специальности «Общая медицина» в 2017-18 учебном году включал последовательное прохождение 15 станций согласно программе дисциплины «Анатомия». Каждая станция содержала натуральные анатомические препараты или муляжи с цифровыми обозначениями деталей строения. Студенты получали листы ответа, куда они должны были внести правильные ответы в виде цифрового обозначения. Для удобства в основном использовалась латинская терминология. После практической части экзамена они заполняли анкеты обратной связи. Мы решили проанализировать результаты ОСПЭ студентов иностранного отделения, так как несколько лет подряд данная категория студентов показывала результаты ниже, чем у казахстанских студентов.

**Цель работы:** провести анализ освоения практических навыков по дисциплине «Анатомия» у иностранных студентов 2 курса специальности «Общая медицина» НАО МУС путем определения вопросов практического экзамена, вызывающих у студентов затруднения, выяснения причин более низких результатов по практическому экзамену у иностранных студентов по сравнению с казахстанскими студентами и предложить возможные пути для улучшения освоения практических навыков.

**Материалы и методы исследования:** Материалом исследования послужили листы ответов ОСПЭ студентов 2 курса иностранного отделения специальности «Общая медицина» за 2017-18 учебный год – всего 243. Данные были внесены в таблицу Excel, результаты ОСПЭ распределены по категориям студентов в зависимости от итоговой оценки. Был проведен анализ результатов ОСПЭ по каждой из 15 станций. Полученные данные обработаны с использованием статистических методов. Также мы разработали анкету, касающуюся проблем, с которыми сталкиваются студенты во время экзамена ОСПЭ по дисциплине «Анатомия». Опрос проводился в начале 2018-19 учебного года, в нем приняли участие иностранные студенты, обучающихся на третьем курсе. Анкета включала в себя такие пункты как: вопрос расписания университета, обеспеченность литературой, недобросовестное отношение студентов к процессу обучения, нарушения дисциплины и другие. Данные опроса были зашифрованы и введены в приложение Excel, а затем проанализированы статистическими методами. Для детального анализа мы разделили студентов по результатам ОСПЭ на категории, в соответствии с полученными на экзамене оценками: отлично, хорошо, удовлетворительно и неудовлетворительно.

**Результаты исследования.** Средний балл за ОСПЭ среди иностранных студентов составил 69,39. Из 243 студентов прошедших ОСПЭ на оценку «отлично» сдали 25 студентов (10,29 %), на оценку «хорошо» - 59 студентов (24,28 %), на оценку «удовлетворительно» и «неудовлетворительно» - 129 (53,09 %) и 30 (12,35 %) соответственно. Мы проанализировали результаты по каждой из 15 станций и обнаружили, что практические навыки вызвали наибольшие затруднения на следующих станциях: «Артросиндесмология» - количество правильных ответов составило 55,77 %, «Ствол мозга», «Ангиология» и «Эндокринная система», где доля правильных ответов была соответственно 55,56 %, 57,61 % и 53,91 %. На каждой из этих станций определены проблемные вопросы. Слабо усвоенные разделы анатомии подвергнуты анализу в зависимости от категории студентов. В результате выяснилось, что для студентов, сдавших ОСПЭ на оценку «удовлетворительно», затруднение вызывала также станция «Вегетативная нервная система» (доля правильных ответов - 55,81 %). Вероятно, на станции «Артросиндесмология» затруднения с идентификацией препаратов соответственно классификации видов соединений костей, вызваны различиями в интерпретации типов соединений в иностранной и отечественной учебной литературе. На станциях «Ствол мозга»,

«Ангиология» и «Эндокринная система» несоответствий в интерпретации вопросов в различных учебных источниках не выявлено. Считаем, что с целью улучшения усвоения данных разделов анатомии необходимо уделять им большее внимания на практических занятиях, а именно учесть проблемные вопросы, выявленные при анализе результатов ОСПЭ, акцентировать внимание студентов на вопросах классификации соединений костей на лекции, принимать во внимание полученные данные, при проведении консультаций, занятий школы «RADIX» (от студента к студенту), функционирующей много лет на кафедре анатомии. Для повышения качества усвоения практических навыков необходимо повысить мотивацию к изучению раздела «Артросиндесмология», учитывая его большую практическую значимость.

Анализ анкетирования студентов показал следующие результаты: 127 (63,5%) из 200 иностранных студентов, обучающихся на третьем курсе, приняли участие в опросе. 73 студента (30,04%) объяснили свой отказ принять участие в опросе своей незаинтересованностью и пустой тратой времени.

Результаты анкетирования:

- 1) На вопрос есть ли у них проблемы с ОСПЭ 29,30% ответили «да»
- 2) Является ли учебное расписание университета фактором, влияющим на результаты ОСПЭ? Положительный ответ получен от 73,29% студентов
- 3) Достаточно ли предоставленной университетом литературы для ОСПЭ? Положительный ответ получен от 67,77%
- 4) Влияют ли условия проживания в общежитии на результаты подготовки к ОСПЭ? Положительный ответ получен в 37%
- 5) Есть ли проблемы со здоровьем во время экзамена? 73,07% студентов ответили «да»
- 6) Предоставляет ли кафедра надлежащие условия и материалы для подготовки к экзамену? Положительный ответ получен от 67% студентов
- 7) Является ли недобросовестное отношение к учебе проблемой для подготовки к ОСПЭ? 26,91% студентов ответили положительно
- 8) Довольны ли вы практическими занятиями кафедры? 59,87% студентов ответили положительно
- 9) Являются ли социальные сети проблемой, из-за которой вы не можете в полном объеме освоить программный материал? Положительно ответили 6,69% студентов

Согласно нашему исследованию мы обнаружили, что у отлично успевающих студентов есть проблемы с условиями для подготовки к экзамену в общежитии, а у хорошо или удовлетворительно успевающих студентов есть проблемы с недостаточной продолжительностью занятий на кафедре, а также проблемы со здоровьем (по словам студентов).

Почти 27% студентов признали свое недобросовестное отношение к учебе, выражающееся недостаточной подготовкой к занятиям, пропусками лекций и практических занятий. Негативным фактором, влияющим на результаты ОСПЭ является неудобное для студентов расписание на период экзаменационной сессии, недостаточное количество времени для подготовки. Одним из факторов, влияющих на результаты обучения у иностранных студентов, по их мнению, являются проблемы со здоровьем, связанные с переменной климата, изменениями пищевого рациона.

Самосознание студентов, их мотивация к обучению, базовые знания играют важную роль в усвоении учебного материала, и прежде всего практических навыков, составляющих основу ОСПЭ. Так же следует отметить, что негативным фактором, влияющим на результаты ОСПЭ является «стареющий» банк натуральных анатомических препаратов, так как многие препараты невозможно заменить муляжами.

**Выводы.** Наиболее проблемными разделами дисциплины «Анатомия» на практическом экзамене для студентов 2 курса иностранного отделения специальности «Общая медицина» за 2017-2018 учебный год стали «Артросиндесмология», «Центральная нервная система», «Ангиология» и «Эндокринная система». Таким образом, на основе проведенного исследования мы ставим задачей на будущее: повысить требования к усвоению необходимых умений и навыков по проблемным разделам анатомии, усилить степень воспитательного воздействия на студентов, обратить внимание на недостаточный уровень их самосознания, устранить погрешности в расписании.

ЛИТЕРАТУРА

1. Nayar, U., Malik, S.L., & Bijlani R.L. (1986). Objective structured practical examination: A new concept in assessment of laboratory exercises in preclinical sciences. *Med Educ.* 20, 204–209.
2. Татина, Е., Бריךко, В., Есильбаева, Б., Дюсенбекова, Б., Рахімова, Б., & Калиева Г. (2019). ОСПЭ как форма проведения итогового контроля. *Актуальные научные исследования в современном мире*, 61-64.
3. Брицкая, П., Шайзадина, Ф., Лавриненко, А., Алышева, Н., Мендибай, С., Омарова, А., & Токтибаева, Г. (2016). ОСПЭ как форма проведения аттестации практических навыков. *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований*, 1 (4) 578-579.
4. Yaqinuddin, A., Zafar, M., Ikram, M.F., & Ganguly, P. (2013). What is an objective structured practical examination in anatomy? *Anat Sci Educ.*, 6 (2), 125-33.
5. Schoeman, S., Chandratilake, M. (2012). The anatomy competence score: a new marker for anatomical ability. *Anat Sci Educ.*, 5(1), 33-40.
6. Rahman, N., Ferdousi, S., Hoq, N., Amin, R.,& Kabir J.(2007) Evaluation of objective structured practical examination and traditional practical examination. *Mymensingh Med J.*, 16 (1), 7-11.

## УДОСКОНАЛЕНА МЕТОДИКА ДОСЛІДЖЕННЯ РЕОЛОГІЧНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ КРОВІ

аспірантка Мулярчук О. В.,

д. мед. н., професор Видиборець С. В., завідувач кафедри гематології і трансфузіології,

Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика; Україна

**Abstract.** It was found that regular blood donations are accompanied by the development of iron deficiency, which may occur in the form of latent iron deficiency or iron deficiency anemia, and the degree of iron deficiency depends on the length of the donor experience and the number of donation. It is proved that the development of iron deficiency in blood donors is not always accompanied by changes in peripheral blood and the rate of hemoglobin, which is used in the Blood Service to evaluate iron metabolism in the body for blood donors. Iron deficiency in blood donors are accompanied by disturbances of carbohydrate metabolism in erythrocytes of venous blood, which have a secondary, non-specific nature, and their depth depends on the degree of iron deficiency. We have proposed an advanced method for studying the rheological properties of peripheral venous blood. This method is useful for evaluating the characteristics of blood viscosity without the use of special and expensive equipment.

**Keywords:** donation, blood, active donors, erythrocytes, morphological changes, rheology, method.

**Вступ.** Служба крові і її соціальна складова – донорство мають бути пріоритетними напрямками державної політики, оскільки їх результати мають стратегічне значення [1,2]. Головним завданням служби крові є забезпечення високої якості засобів для гемокомпонентної терапії [3,4]. Якість компонентів крові - це відповідність заданих властивостей і характеристик компонента крові, що надається споживачеві. Суворий порядок дотримання затверджених нормативів і процедур є необхідним на всіх технологічних етапах та служить запорукою якості продуктів служби крові [5]. Важливими для забезпечення якості в кінцевому результаті є всі заходи, що плануються і реалізуються, починаючи з планування донорства, і закінчуючи отриманням кінцевих продуктів і умовами їх зберігання [6].

Не зважаючи на збільшення впродовж останнього часу кількості наукових досліджень щодо збереження здоров'я донорів, проблема комплексного вирішення даного питання залишається відкритою. Вивчалися показники, що характеризують обмін заліза в організмі донорів та стан гліколітичних процесів в еритроцитах периферичної крові залежно від донорського стажу [7,8], вплив методів заготівлі та умов зберігання на якість свіжозамороженої плазми, стан здоров'я донорів на етапах донорства методом автоматичного плазмаферезу [1,3], питання оптимізації донорства та його медико-соціальні аспекти [2,7].

Зменшення резерву потенційних донорів негативно впливає на обсяги заготівлі донорської крові установами служби крові України [3,4]. При існуючому низькому показнику кількості донорів крові у 2018 році – 12,4 на 1000 населення забезпечення мінімальної потреби донорської крові від 12 до 15 мл на рік, у нашій державі даний показник становить 9,1 мл для одного жителя на рік. Скорочення донорського контингенту на фоні зростаючої потреби в компонентах і препаратах крові – актуальна проблема сучасної трансфузіології, оскільки кількість донорів у світі щорічно зменшується на 10 – 15%.

Серед основних причин зменшення кількості донорів крові вказують економічні та соціальні проблеми, зниження рівня здоров'я у популяції, ріст інфекційних захворювань, незацікавленість роботодавців щодо участі їх співробітників у донорстві на фоні відтоку працівників з державного сектору у приватні підприємства, слабку пропаганду донорства та нерациональне використання донорського потенціалу країни, зокрема відсутність обов'язкових соціальних та державних програм, що мали б допомагати стимулювати кровотворну функцію і обмін речовин в організмі донорів [3,8,9].

При порушенні регламентованої кількості донорів крові впродовж року і відсутності ретельного контролю за метаболічними процесами в організмі донорів, у останніх можуть відбуватися порушення макро- і мікроелементного, амінокислотного, білкового, вуглеводного



обмінів, діяльності ферментних систем, що в кінцевому результаті призводить до формування залізодефіцитних станів (ЗС) у регулярних донорів крові та хвороб. У першу чергу, за рахунок нерегламентованих донацій може порушуватися обмін заліза, а також мікроелементів, що забезпечують адекватний синтез гемоглобіну і еритропоез, функціонування систем металозалежних ензимів, пластичні процеси [6,8].

Визначальними параметрами клінічної характеристики реологічних властивостей крові є стан в'язкості плазми, агрегація і здатність до деформування еритроцитів, гематокрит, агрегація тромбоцитів [10]. В'язкість плазми визначається вмістом і властивостями її білкових компонентів: при збільшенні концентрації крупно молекулярних білків в'язкість плазми крові зростає. Погіршення реологічних властивостей крові є одним із важливих чинників, що визначають патогенез, перебіг і прогноз чисельних патологічних станів та захворювань [11,12]. Не дивлячись на наявність значної кількості робіт із застосуванням різноманітних методів оцінки в'язкості крові, агрегації еритроцитів, тромбоцитів, у доступній літературі ми не виявили простої у виконанні, надійної, з доброю відтворюваністю результатів методики, що і спонукало нас до відповідних досліджень.

**Мета роботи** – удосконалити існуючі методи визначення в'язкості крові (агрегація тромбоцитів і еритроцитів, здатність до деформування еритроцитів, гематокрит) і рекомендувати її для скринінгових досліджень та вивчити можливість широкого впровадження в практику.

**Матеріал і методи.** Нами обстежено 92 донори віком від 20 до 55 років (48 чоловіків та 44 жінок). Серед них 39 осіб (21 - чоловіків та 18 жінок) здійснювали донацію вперше в житті – вони склали першу (I) групу спостереження, та 53 донори (27 чоловіків та 26 жінок) були постійними донорами зі стажем донорства понад два роки і здійснювали понад дві-три донації щорічно – вони склали другу (II) групу спостереження. Донори другої групи спостереження потенційно могли мати латентний дефіцит заліза. Всі обстежені впродовж останніх двох місяців перед нашим обстеженням не здійснювали донації. В якості базисного методу для розробки придатного для скринінгових досліджень простого у застосуванні методу для оцінки параметрів в'язкості крові, агрегації еритроцитів, тромбоцитів, нами було обрано, на наш погляд, простий спосіб оцінки реологічних властивостей за С.И. Моисеевым и соавт. (1990) [10]. Даний спосіб включає комплекс методик, що дозволяють оцінювати основні фактори, що є визначальними для характеристики в'язкості крові - агрегацію тромбоцитів і еритроцитів, здатність до деформування еритроцитів, гематокрит.

**Хід дослідження.** Для виконання означеного комплексу методів потрібні градуйовані центрифужні пробірки, лабораторна центрифуга, фотоелектрокалориметр і 2 робочі розчини для визначення спонтанної агрегації тромбоцитів. Розчин № 1 включає: 3 мл 0,077 М ЕДТА, 5 мл 4 % розчину освітленого формаліну, 12 мл 0,1 М фосфатного буфера, рН 7,4, 290 мосм. Розчин №2: 3 мл 0,077 М ЕДТА, 17 мл 0,1 М фосфатного буфера, рН 7,4, 290 мосм.

В 2 центрифужні градуйовані пробірки із 4 мл розчину № 1 і розчину № 2 (відповідно пробірки № 1 і № 2) вносили отриману шляхом венепункції силіконованою голкою без накладання джгута із наступним самовитіканням кров у обсязі по 1 мл. Вміст пробірок перемішували колюванням. В пробірці № 1 за рахунок вмісту в ньому формальдегіду відбувається фіксація тромбоцитарних агрегатів і ущільнення мембран еритроцитів, які при цьому втрачають здатність до деформування. У розчині № 2 за рахунок п'ятиразового розбавлення крові і вмісту в розчині ЕДТА відбувається розпад на окремі еритроцити «монетних стовпчиків» і дезагрегація тромбоцитарних агрегатів. Пробірки центрифугували при 1000 об/хв впродовж 10 хв. У результаті центрифугування еритроцити, лейкоцити і тромбоцитарні агрегати випадають в осад, а в рідкій фазі пробірки (надосадова фракція) залишаються не агреговані тромбоцити. За різницею кількості тромбоцитів в рідкій фазі пробірок № 1 і № 2 робили висновок про число циркулюючих в крові тромбоцитарних агрегатів шляхом визначення коефіцієнту агрегації тромбоцитів. Його вираховували як відношення оптичної щільності рідкої фази пробірок № 1 і № 2 (двохразове вимірювання кожної проби із вираховуванням середнього значення показника проводили при зеленому світлофільтрі при довжині хвилі 540 нм, контролем служили показники щільності розчинів № 1 і № 2). Використовували стандартні кювети 0,5 см.

Ми пропонуємо для розрахунку коефіцієнту агрегації тромбоцитів визначати за допомогою загальнозживаної методики визначення їх кількості в 1 мкл надосадового прошарку

пробірок № 1 і № 2. Рекомендуємо проводити підрахунок їх кількості за допомогою камери Горяєва, після чого результат отриманий в пробірці № 1 пропонуємо ділити на показник отриманий при підрахунку в пробірці № 2. При відсутності в крові тромбоцитарних агрегатів коефіцієнт дорівнює 1, а при їх наявності - він має становити менше 1. Співставлення даних отриманих методом підрахунку тромбоцитів в камері Горяєва і визначення оптичної щільності в розчині за допомогою фотоелектрокалориметра не виявило достовірної різниці в величині показника агрегації тромбоцитів.

Через відносно трудомістку процедуру вираховування відношення оптичної щільності за допомогою фотоелектрокалориметра, вважаємо, що запропоноване нами удосконалення даної методики може сприяти широкому її упровадженню навіть для скринінгових досліджень.

Надосадовий прошарок пробірок № 1 і № 2 відсмоктували в чисті пробірки для розрахунку агрегації тромбоцитів, а еритроцитарний осад пробірок після їх вимірювання за допомогою нанесених на градуйовані пробірки маркером рисок, повторно центрифугували при 3000 об/хв впродовж 10 хв. Після центрифугування проводили розрахунок показників агрегації та здатності до деформування еритроцитів, гематокриту. Об'єм еритроцитів, що осіли при повторному центрифугуванні в пробірці № 2 (без формаліну) є показником гематокриту. Наприклад, якщо об'єм еритроцитів, що осіли, становить 0,4 мл то гематокрит, відповідно, дорівнює 0,4. Нами не відмічено достовірної різниці в величинах гематокриту, що визначались застосованим нами методом і стандартним методом на центрифугі ЦС-1. Враховуючи, що під дією формальдегіду еритроцити стають жорсткими і «пакування» їх при центрифугуванні порушується, порівняння результатів в пробірках № 1 і № 2 після центрифугування в режимі 3000 об/хв впродовж 10 хв буде відображувати їх здатність до деформування. Коефіцієнт деформування еритроцитів розраховували як співвідношення об'єму еритроцитів, що осіли в пробірці № 2 до об'єму еритроцитів, що осіли в пробірці № 1. В нормі коефіцієнт деформування еритроцитів становить  $0,61 \pm 0,05$ . При зниженні здатності еритроцитів до деформування величина коефіцієнта наближається до 1.

При відсутності у крові еритроцитарних агрегатів «монетні стовпчики» еритроцитів в розчині № 2 розпадаються на окремі еритроцити, і тоді різниця в об'ємах еритроцитів, що осіли після центрифугування в режимах 1000 і 3000 об/хв впродовж 10 хв визначається здатністю до деформування еритроцитарних мембран і, відповідно, ступенем ущільнення еритроцитів. При наявності в крові еритроцитарних агрегатів і/або підвищеної здатності еритроцитів до агрегації, ущільнення еритроцитів при спонтанному осіданні або м'якому режимі центрифугування порушується, міжеритроцитарні проміжки збільшуються. При більш жорстких режимах центрифугування (3000 об/хв впродовж 10 хв) ущільнення еритроцитів практично не залежить від наявності еритроцитарних агрегатів (міжклітинні проміжки ущільнюються практично до 0). За різницею в ущільненні еритроцитів при центрифугуванні в режимах при 1000 і 3000 об/хв. можна судити про агрегацію еритроцитів.

Якщо об'єм еритроцитів, що осіли, при 1000 об/хв. в пробірці № 2 прийняти за 100 %, зміни ущільнення еритроцитів при центрифугуванні при 3000 об/хв, виражене у відсотках, буде відображувати наявність в крові еритроцитарних агрегатів. Зменшення об'єму еритроцитів, що осіли, на 20 % і більше при повторному центрифугуванні при 3000 об/хв впродовж 10 хв по відношенню до об'єму еритроцитів, що осіли при центрифугуванні при 1000 об/хв впродовж 10 хв вказує на наявність підвищеної агрегації еритроцитів у досліджуваному зразку крові.

Результати досліджень оброблені методами варіаційної статистики з вирахуванням t-критерія достовірності Ст'юдента.

**Результати та їх обговорення.** Наводимо дані стосовно оцінки реологічних властивостей крові обстежених первинних донорів: агрегація еритроцитів (%) -  $14,02 \pm 1,87$ ; коефіцієнт деформування еритроцитів -  $0,61 \pm 0,05$ ; коефіцієнт агрегації тромбоцитів -  $0,87 \pm 0,03$ ; гематокрит (%) -  $42,11 \pm 1,35$ . У активних (регулярних) донорів не виявлено відмінностей реологічних властивостей крові ( $p > 0,05$ ). При скринінгових обстеженнях великих контингентів осіб, як тест-реакцію рекомендуємо для виявлення порушень реологічних властивостей крові використовувати перше центрифугування (при 1000 об/хв. впродовж 10 хв) із визначенням умовного коефіцієнта (відношення об'єму еритроцитів, що осіли, в пробірці № 2 до об'єму еритроцитів, що осіли, в пробірці № 1). При величині даного коефіцієнта понад 0,65 роблять висновок про збільшення агрегації еритроцитів і/або зменшення деформування еритроцитів.

Запропонований спосіб оцінки реологічних властивостей крові може бути впроваджений в будь-якому лікувальному закладі нашої держави, оскільки не потребує спеціального устаткування і простий у виконанні.

**Висновки.** Запропонований нами удосконалений нами спосіб включає комплекс методик, що дозволяють без застосування спеціального дороговартісного устаткування оцінювати основні фактори, що є визначальними для характеристики в'язкості крові - агрегацію тромбоцитів і еритроцитів, здатність до деформування еритроцитів, гематокрит.

Вивчення реологічних властивостей крові та розробка способів їх оцінки є важливим напрямком подальших наукових пошуків.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Рагимов АА. Трансфузиология: Национальное руководство. А.А. Рагимов (ред.). М.: Издательская группа «ГЭОТАР-Медиа», 2012:1184.
2. Гойда НГ, Грубляк ВВ. Соціально-демографічна характеристика донорів у деяких регіонах України (Хмельницькій, Чернівецькій, Рівненській областях). Україна. Здоров'я нації. 2009. 3(11): 101-106.
3. Перехрестенко ПМ, Назарчук ЛВ, Буркова ІС. Донороздатність населення України. Гематологія і переливання крові: міжвідомчий збірник. 2014. 37: 323-333.
4. Новак ВЛ. Актуальні питання гематології та трансфузиології. Гематологія і переливання крові. К.: МПБП «Гордон», 2015. 38: 23-32.
5. Потапнев МП. Ресурси забезпечення організацій здравоохоронення компонентами донорської крові. Гематологія. Трансфузиология. Восточная Европа. 2015. 1(01): 16-21.
6. Герасимова НЛ. Сезонные различия показателей крови доноров, регулярно сдающих кровь. Вестник службы крови России. 2013. 4: 9-15.
7. Гойда НГ, Грубляк ВВ. Особливості стану здоров'я і фізичного розвитку потенційних донорів молодого віку. Східноєвропейський журнал громадського здоров'я. 2009. 3(7): 42-47.
8. Перехрестенко ПМ, Назарчук ПМ, Самусь ВМ, Аладьєва ОМ. Здоров'я донорів як ключовий фактор якості продуктів крові. Гематологія і переливання крові. К.: МПБП «Гордон», 2015. 38: 253-260.
9. Караваєв АВ, Губанова МН, Жибурт ЕБ. Развитие безвозмездного донорства крови. Трансфузиология. 2012. 13(4): 20-24.
10. Моисеев СИ, Осипов ВК, Ефимов КВ, Морозова ЕВ. Быстрый способ оценки реологических свойств крови. Гематол. и трансфузиол. 1990. 35(10): 36-37.
11. Ройтман ЕВ. Клиническая гемореология. Тромбоз, гемостаз и реол. 2003. 3(15): 13-28.
12. Bronkhorst PJH, Grimbergen J, Brakenhoff GJ et al. The mechanism of red cell aggregation investigated by means of direct cell manipulation using multiple optical trapping. Br.J.Haematol. 1997. 92(2): 256-258.

**Proceedings of the  
XX International Scientific and Practical Conference  
International Trends in Science and Technology**

*(Vol.2, December 28, 2019, Warsaw, Poland)*

MULTIDISCIPLINARY SCIENTIFIC EDITION

Indexed by:



Passed for printing 23.12.2019. Appearance 28.12.2019.  
Typeface Times New Roman.  
Circulation 300 copies.  
RS Global S. z O.O., Warsaw, Poland, 2019