

АКТУАЛЬНІ ПРОБЛЕМИ
СУЧАСНОЇ МЕДИЦИНИ: Том 16, вип..1(53), 2016р.
ВІСНИК Української медичної стоматологічної академії

ISSN 2542-2298 (print) / ISSN 2542-2306 (online)
Виходить 4 рази на рік

Заснований в 2001 році

Зміст

СТОМАТОЛОГІЯ

Любченко О.В., Иванов А.Е.	5
ИСПОЛЬЗОВАНИЕ УВЛАЖНЯЮЩЕГО АГЕНТА ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ ПОСТРЕСТАВРАЦИОННОЙ ГИПЕРЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ	
Медвідь Ю.О.	9
КЛІНІЧНА ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ ЗАСТОСУВАННЯ ПРЕПАРАТІВ НА ОСНОВІ СОРБИТОЛУ ТА КСИЛІТОЛУ В КОМПЛЕКСНОМУ ЛІКУВАННІ ХВОРИХ НА ФЛЕГМОНИ ЩЕЛЕПНО-ЛИЦЕВОЇ ДІЛЯНКИ	
Мельник В.С., Горзов Л.Ф.	17
ОЦІНКА СТОМАТОЛОГІЧНОГО СТАТУСУ ДІТЕЙ ІЗ ХВОРОБАМИ ШЛУНКОВО-КИШКОВОГО ТРАКТУ	
Октисюк Ю.В., Рожко М.М.	21
ДОСЛІДЖЕННЯ БІОФІЗИЧНИХ ПОКАЗНИКІВ РОТОВОЇ РІДИНИ ДІТЕЙ ХВОРИХ НА КАРІЄС ЗУБІВ, ЩО ПРОЖИВАЮТЬ У РІЗНИХ КЛІМАТО-ГЕОГРАФІЧНИХ ЗОНАХ ІВАНО-ФРАНКІВСЬКОЇ ОБЛАСТІ	
Петрушанко А.М.	25
ДИНАМІКА ПОКАЗНИКІВ МІСЦЕВОГО ІМУНІТЕТУ ПОРОЖНИНИ РОТА У ПАЦІЄНТІВ ІЗ ЗАПАЛЕННЯМ ТА РЕЦЕСІЄЮ ЯСЕН НА ТЛІ ОРТОПЕДИЧНОГО ПРОТЕЗУВАННЯ ПІД ДІЄЮ РОЗРОБЛЕНИХ МЕТОДІВ ЛІКУВАННЯ	
Риберт Ю. О.	35
АНАЛІЗ СТАНУ ЗУБОЩЕЛЕПНОГО КОМПЛЕКСУ ПАЦІЄНТІВ З М'ЯЗОВИМИ СКРОНЕВО-НИЖНЬОЩЕЛЕПНИМИ РОЗЛАДАМИ ТА МЕТОДІВ ЇХ ЛІКУВАННЯ	
Рябокоть Е.Н., Днестранский В.И.	39
ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ОЦЕНКА КАЧЕСТВА ГЕРМЕТИЗАЦИИ КОРНЕВЫХ КАНАЛОВ ПРИ РАЗНЫХ ВИДАХ ИХ ОБРАБОТКИ	
Удод А. А., Драмарецкая С. И.	47
КЛИНИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ ОПТИМАЛЬНОЙ КОНСТРУКЦИИ АДГЕЗИВНЫХ МОСТОВИДНЫХ ПРОТЕЗОВ	
Янішен І.В.	52
КЛІНІЧНО-ОРІЄНТОВАНІ ТЕХНОЛОГІЇ ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ ЯКОСТІ ЛІКУВАННЯ ПАЦІЄНТІВ МОСТОПОДІБНИМИ ПРОТЕЗАМИ	

КЛІНІЧНА МЕДИЦИНА

Аксьонов Є.В.	59
ДОСЛІДЖЕННЯ ФУНКЦІОНАЛЬНОГО СТАНУ ЕНДОТЕЛІУ У ПАЦІЄНТІВ З ІШЕМІЧНОЮ ХВОРОБОЮ СЕРЦЯ ПРИ ПРОВЕДЕННІ ІНТЕРВЕНЦІЙНИХ ПРОЦЕДУР	
Александрова Н.К., Вовк К.В., Сокруто О.В., Ніколенко Є.Я., Ларичева Л.В.,	64
Філіпповська О.О.	64
ДІАГНОСТИКА ТА ЛІКУВАННЯ ВАГІТНИХ З СУПУТНІМ ХРОНІЧНИМ НЕКАЛЬКУЛЬОЗНИМ ХОЛЕЦИСТИТОМ В ПРАКТИЦІ СІМЕЙНОГО ЛІКАРЯ	
Асадова С.И.	68
УРОВЕНЬ ОКСИГЕНАЦИИ У НЕДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ НА ФОНЕ РАННЕЙ НАЗАЛЬНОЙ СРАР И СУРФАКТАНТА	
Багрій М.М., Данилишин І.Є., Закалик М.С., Богдан І.С., Іваник Р.Ю.	74
ЕПЕНДИМОМА КІНСЬКОГО ХВОСТА	
Бондарь В.Н.	77
АРТЕРИАЛЬНА ГІПЕРТЕНЗИЯ И МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ СИНДРОМ: ОСОБЕННОСТИ РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА И ДИАСТОЛИЧЕСКАЯ ДИСФУНКЦИЯ	
Гордієнко І.В.	83

ХАРАКТЕРИСТИКА ТЕМПІВ ЗБІЛЬШЕННЯ МАСИ ТІЛА У ПЕРЕДЧАСНО НАРОДЖЕНИХ ДІТЕЙ УПРОДОВЖ ПЕРШИХ ДВОХ РОКІВ ЖИТТЯ

Гриднев А.Е.	89
ОСОБЕННОСТИ УРОВНЕЙ АПЕЛИНА-12 У ПАЦИЕНТОВ С ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНОРЕФЛЮКСНОЙ БОЛЕЗНЬЮ И ПРИ ЕЕ КОМОРБИДНОСТИ С ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ	
Дмитрієва К.Ю.	94
ЗМІНИ КРОВОТОКУ В МАГІСТРАЛЬНИХ СУДИНАХ ЧЕРЕВНОЇ ПОРОЖНИНИ В ЗАЛЕЖНОСТІ ВІД ВИДУ ЗНЕБОЛЕННЯ В РАНЬОМУ ПІСЛЯОПЕРАЦІЙНОМУ ПЕРІОДІ ПРИ СИНДРОМІ ІНТРААБДОМІНАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ У ДІТЕЙ	
Ємченко Я.О.	99
ВПЛИВ МЕТФОРМІНУ ГІДРОХЛОРИДУ НА ПОКАЗНИКИ СИСТЕМНОГО ЗАПАЛЕННЯ У ХВОРИХ НА ПСОРИАТИЧНУ ХВОРОБУ З СУПУТНИМ МЕТАБОЛІЧНИМ СИНДРОМОМ	
Кадикова О.І.	103
ВЗАЄМОЗВ'ЯЗОК СТРУКТУРНО-ФУНКЦІОНАЛЬНИХ ЗМІН ЛІВОГО ШЛУНОЧКА З РІЗНИМИ ГЕНОТИПАМИ ПОЛІМОРФІЗМУ GLN27GLU ГЕНА В ₂ -АДРЕНОРЕЦЕПТОРІВ У ХВОРИХ НА ІШЕМІЧНУ ХВОРОБУ СЕРЦЯ Й ОЖИРІННЯ	
Козакевич О.Б., Похилько В.І., Козакевич В. К., Гончарова Ю.О.	107
ФІЗИЧНИЙ РОЗВИТОК ПЕРЕДЧАСНО НАРОДЖЕНИХ ДІТЕЙ ІЗ БРОНХОЛЕГЕНЕВОЮ ДИСПЛАЗІЄЮ ТА ДЕТЕРМІНАНТИ, ЩО ЙОГО ВИЗНАЧАЮТЬ	
Колеснікова О.В., Яресько М.В.	113
ВПЛИВ ФАКТОРІВ СЕРЦЕВО-СУДИННОГО РИЗИКУ НА ПЕРЕБІГ ПЕРИМЕНОПАУЗАЛЬНОГО ПЕРІОДУ У ЖІНОК	
Коноплицький В.С., Погорілий В.В., Лукіянець О.О., Нестеренко І.Г.	118
ФЕНОТИПІЧНИЙ ПРОСТОРОВИЙ КОНТИНУУМ ДИСПЛАЗІЇ СПОЛУЧНОЇ ТКАНИНИ У ДІТЕЙ З ДОЛІХОСІГМОЮ	
Костюк И. Ф., Мельник О. Г., Стеблина Н. П., Бязрова В. В.	121
САРКОИДОЗ ЛЕГКИХ У РАБОЧИХ ПЫЛЕВЫХ ПРОФЕССИЙ МАШИНОСТРОЕНИЯ	
Котельох М.Ю.	125
ВПЛИВ МІЖКЛІТИННОГО МАТРИКСУ НА СТАН КОРОНАРНИХ АРТЕРІЙ У ХВОРИХ НА ГОСТРИЙ ІНФАРКТ МІОКАРДА ТА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 2 ТИПУ	
Молотьягин Д.Г., Паштуани Р.В., Кудрик Е.А., Кравчун П.Г.	129
КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ БОЛЕЗНИ ОЛЬЕ С БОЛЕВЫМ СИНДРОМОМ	
Муравський А.В., Земскова О.В.	132
ОСОБЛИВОСТІ МРТ ЗМІН У БОКСЕРІВ З ПЕРЕНЕСЕНИМИ ЧЕРЕПНО-МОЗКОВИМИ ТРАВМАМИ	
Пекарь А.Ю., Міцода Р.М.	138
ОЦІНКА ГОРМОНАЛЬНОГО СТАНУ ФЕТОПЛАЦЕНТАРНОГО КОМПЛЕКСУ У ВАГІТНИХ ІЗ ЕПШТЕЙНА-БАРР ВІРУСНОЮ ІНФЕКЦІЄЮ	
Пятикоп В.А., Аль-Травнех М.А., Старенький В.П., Карвасарская В.В., Котляревский Ю.А.	141
СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ РЕЗУЛЬТАТОВ РАДИОТЕРАПИИ МЕТАСТАТИЧЕСКИХ ОПУХОЛЕЙ ГОЛОВНОГО МОЗГА ИЗОЛИРОВАННО И В КОМБИНАЦИИ С НЕЙРОХИРУРГИЧЕСКИМ ЛЕЧЕНИЕМ	
Романюк А.М., Сікора В.В., Ліндін М.С., Сікора В.В., Піддубний А.М.	146
ЕКОЛОГІЧНІ ЧИННИКИ ВИНИКНЕННЯ ПАТОЛОГІЇ СЕЧОВОГО МІХУРА	
Серік С.А., Сердобінська-Канівець Е.М., Ченчик Т.О.	150
СТАН АНТИОКСИДАНТНОЇ СИСТЕМИ І РІВЕНЬ МАЛОНООВОГО ДІАЛЬДЕГІДУ У ХВОРИХ НА ІШЕМІЧНУ ХВОРОБУ СЕРЦЯ ТА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 2 ТИПУ	
Скибчик В.А., Онищук Ю.І., Омеляш У.В., Белюсова В.М., Будзінська О.Л.	155
АТИПОВИЙ ПЕРЕБІГ РОЗШАРОВУЮЧОЇ АНЕВРИЗМИ АОРТИ	
Шляхтиченко Т.Ю., Дягіль І.С., Мінченко Ж.М., Дмитренко І.В., Федоренко В.Г., Дмитренко О.О.	160
ЗМІНИ СЕКРЕЦІЇ ПРОЗАПАЛЬНИХ ТА ПРОТИЗАПАЛЬНИХ ЦИТОКІНІВ В ПРОЦЕСІ ТАРГЕТНОЇ ТЕРАПІЇ ХРОНІЧНОЇ МІЄЛОЇДНОЇ ЛЕЙКЕМІЇ	
Яценко Л.Д.	167
ВПЛИВ ПОЛІПЛАТИЛЛЕНУ НА СТУПІНЬ ТОКСИЧНОСТІ ТА БОЛЬОВОГО СИНДРОМУ ХВОРИХ НА РАК ТІЛА МАТКИ	
ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА МЕДИЦИНА ТА МОРФОЛОГІЯ	
Акімов О.Є., Ковальова І.О., Костенко В.О.	169
ФУНКЦІОНУВАННЯ АРГІНАЗНОГО ТА NO-СИНТАЗНОГО ШЛЯХУ МЕТАБОЛІЗМУ L-АРГІНІНУ В КРОВІ ЩУРІВ ЗА УМОВ ПОЄДНАНОГО НАДЛИШКОВОГО НАДХОДЖЕННЯ НІТРАТУ ТА ФТОРИДУ НАТРІЮ ТА ЗАСТОСУВАННЯ СУСПЕНЗІЇ НАНОДИСПЕРСНОГО КРЕМНЕЗЕМУ	
Артеменко О.І.	173
ОСОБЛИВОСТІ РОЗПОДІЛУ ВМІСТУ ВІЛЬНИХ ФРАКЦІЙ БІОГЕННИХ АМІНІВ (ГІСТАМІНУ ТА СЕРОТОНІНУ) В ЛЕГЕНЕВІЙ ТКАНИНІ ЛЮДИНИ	
Бабкіна О.П., Стогнієв Ю.О., Гладар В.Ю., Коробко І.С.	177
ВИЗНАЧЕННЯ ЗМІН ГІСТОЛОГІЧНИХ ПОКАЗНИКІВ ТОВСТОЇ КИШКИ ПРИ МЕХАНІЧНІЙ ТРАВМІ ЗА ВІДСУТНОСТІ АЛКОГОЛЬНОЇ ІНТОКСИКАЦІЇ	
Березнякова А.І., Жемела О.Д., Черемісіна В.Ф.	180
СТАН АНТИОКСИДАНТНОГО ГОМЕОСТАЗУ У ЩУРІВ З АЛЕРГІЧНИМ ДЕРМАТИТОМ	
Бурега І. Ю.	184

Актуальні проблеми сучасної медицини

ОСОБЛИВОСТІ ЗМІН ПОКАЗНИКІВ МЕТАБОЛІЗМУ ЗАЛІЗА КРОВІ ЩУРІВ ПІСЛЯ ВВЕДЕННЯ СИРОВАТКИ КРОВІ, ОТРИМАНОЇ ЗА УМОВ МОДЕЛЮВАННЯ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЇ ГЕМОЛІТИЧНОЇ АНЕМІЇ

<i>Гаврелюк С. В.</i>	189
ИССЛЕДОВАНИЕ СОСТОЯНИЯ ПЕРИФЕРИЧЕСКИХ СОСУДОВ У МАЛЬЧИКОВ ПОДРОСТКОВОГО ВОЗРАСТА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ВЕГЕТАТИВНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ	
<i>Дирик В.Т., Дирик О.-О.Т.</i>	194
ДИНАМІКА ІМУНОЛОГІЧНИХ ПОКАЗНИКІВ ТА ШЛЯХИ ЇХ КОРЕКЦІЇ У ТВАРИН З МОДЕЛЬОВАНИМ ПАРОДОНТИТОМ ПРИ ПЕРОРАЛЬНОМУ ТА ІНГАЛЯЦІЙНОМУ НАВАНТАЖЕННІ ПЕСТИЦИДІВ	
<i>Дмитрієв Д.В.</i>	198
МОРФОЛОГІЧНЕ ОБГРУНТУВАННЯ ВИКОРИСТАННЯ РЕГІОНАЛЬНОЇ АНАЛГЕЗІЇ ДО ЛІКУВАННЯ ГІПЕРАЛЬГЕЗІЇ	
<i>Довгаань Р.С., Загородний М.І., Брюзгіна Т.С., Горчакова Н.О.</i>	202
ВИВЧЕННЯ ДІЇ МЕТАБОЛІТНИХ ПРЕПАРАТІВ НА ЖИРНОКИСЛОТНИЙ СКЛАД ЛІПІДІВ ТКАНИН ЩУРІВ ЗІ СПОНТАННОЮ АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ	
<i>Дученко Е.А., Корниенко В.И., Самура Б.А., Иванченко Д.Г., Ладогубец Е.В., Романенко Н.И.</i>	207
ИССЛЕДОВАНИЕ АНТИГИПОКСИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ 7-ГИДРОКСИПРОПИЛ-8-АМИНОЗАМЕЩЕННЫХ ТЕОФИЛЛИНА	
<i>Іванців О.Р.</i>	211
ВПЛИВ ТРИВАЛОГО ВВЕДЕННЯ ЕКСЕНАТИДУ ТА ІНСУЛІНУ НА УЛЬТРАСТРУКТУРНУ ОРГАНІЗАЦІЮ ПІДШЛУНКОВОЇ ЗАЛОЗИ ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМУ ЦУКРОВОМУ ДІАБЕТІ	
<i>Кузык Ю.И., Иванов Д.В., Доль А.В.</i>	215
ПРИМЕНЕНИЕ МЕТОДОВ БИОМЕХАНИКИ В ПРОГНОЗИРОВАНИИ ПОВЕДЕНИЯ КАРОТИДНОГО АТЕРОСКЛЕРОЗА	
<i>Макаренко О.М., Ковтун А.М., Петров П.І.</i>	219
ПОРІВНЯЛЬНА ОЦІНКА КІЛЬКІСНО-ЯКІСНОГО СТАНУ ГЛІАЛЬНОЇ СИСТЕМИ В ЦЕРЕБРОКОРТЕКСІ ГОЛОВНОГО МОЗКУ ЩУРІВ	
<i>Марусин О.В.</i>	226
ГІСТО-УЛЬТРАСТРУКТУРНА БУДОВА ЯЗИКА ПРИ ЦУКРОВОМУ ДІАБЕТІ І ТИПУ	
<i>Наконечная С.А.</i>	230
ХАРАКТЕР НЕЙРОМЕДИАТОРНОГО ОТВЕТА В ОРГАНИЗМЕ ЖИВОТНЫХ НА ВОЗДЕЙСТВИЕ КСЕНОБИОТИКОВ БЫТОВОГО НАЗНАЧЕНИЯ	
<i>Рамазанов В.В., Бондаренко В.А.</i>	233
ОПРЕДЕЛЕНИЕ СОДЕРЖАНИЯ АДЕНОЗИНТРИФОСФАТА И 2,3-ДИФОСФОГЛИЦЕРАТА В ЭРИТРОЦИТАХ ДОНОРСКОЙ КРОВИ ПРИ ЗАМОРАЖИВАНИИ	
<i>Самура І.Б., Григор'єва Л.В., Самура Б.А.</i>	238
МЕХАНІЗМ АНТИАРІТМІЧНОЇ ДІЇ 8-ЗАМІЩЕНИХ 7-В-ГІДРОКСИ- γ -(2'-МЕТИЛФЕНЛОКСИ) ПРОПІЛКСАНТИНУ	
<i>Ткачук Ю.Л.</i>	245
МОРФОЛОГІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА СУДИН ГЕМОМІКРОЦИРКУЛЯТОРНОГО РУСЛА КОРИ НАДНИРКОВИХ ЗАЛОЗ ПРИ ЦУКРОВОМУ ДІАБЕТІ ТА ЙОГО КОРЕКЦІЇ	
<i>Токарук Н. С.</i>	249
ХАРАКТЕРИСТИКА ГЕМОСУДИН СЕЧОВОГО МІХУРА ЩУРІВ ПРИ ЦУКРОВОМУ ДІАБЕТІ	

ГУМАНИТАРНІ ПРОБЛЕМИ МЕДИЦИНИ ТА ПИТАННЯ ВИКЛАДАННЯ У ВИЩІЙ МЕДИЧНІЙ ШКОЛІ

<i>Бабкіна О.П., Гладарь В.Ю., Варуха К.В.</i>	256
ДО ПИТАННЯ ПРО ВПРОВАДЖЕННЯ ЄВРОПЕЙСЬКОЇ КРЕДИТНО-ТРАНСФЕРНОЇ СИСТЕМИ ОРГАНІЗАЦІЇ НАВЧАЛЬНОГО ПРОЦЕСУ ПРИ ВИВЧЕННІ СУДОВО-МЕДИЧНОЇ СТОМАТОЛОГІЇ	
<i>Безрук В.В.</i>	260
ФАХОВА ДУМКА ЯК ІДЕНТИФІКАТОР МОЖЛИВОСТЕЙ ВДОСКОНАЛЕННЯ ЯКОСТІ МЕДИЧНОЇ ДОПОМОГИ ПАЦІЄНТАМ З НЕФРОЛОГІЧНОЮ ПАТОЛОГІЄЮ	
<i>Горбань А.Є.</i>	264
ПІДХОДИ ДО РОЗРОБКИ АВТОМАТИЗОВАНОЇ СИСТЕМИ ОДЕРЖАННЯ ІНФОРМАЦІЇ ПРО ІННОВАЦІЙНУ ДІЯЛЬНІСТЬ В СФЕРІ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ	
<i>Горчакова Н.О., Чекман І.С.</i>	273
НАУКОВО-МЕТОДИЧНІ ОСНОВИ ВИКЛАДАННЯ ФАРМАКОЛОГІЇ СЛУХАЧАМ НА ФАКУЛЬТЕТІ ПІДВИЩЕННЯ КВАЛІФІКАЦІЇ ВИКЛАДАЧІВ	
<i>Ковтун М.І.</i>	277
РЕЗУЛЬТАТИ ВИВЧЕННЯ ПРОФЕСІЙНОЇ ДУМКИ ЛІКАРІВ ЩОДО СТАНУ ТА РЕФОРМУВАННЯ СИСТЕМИ ОФТАЛЬМОЛОГІЧНОЇ ДОПОМОГИ	

ОГЛЯДИ ЛІТЕРАТУРИ

<i>Ананьєва М.М., Книш О.В.</i>	282
ВІРУС ЕБОЛА: ПАТОГЕНЕТИЧНІ АСПЕКТИ ТА ПРИНЦИПИ ЛАБОРАТОРНОЇ ДІАГНОСТИКИ, НАПРЯМКИ ІМУНОПРОФІЛАКТИКИ	
<i>Важнича О.М., Дев'яткіна Т.О., Мокляк Є.В.</i>	291
ФАРМАКОЛОГІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ НАНОЧАСТИНОК МАГНЕТИТУ	
<i>Капустянська А.А., Вахненко А.В., Моїсєєва Н.В., Рум'янцева М.О.</i>	296

РЕТРОСПЕКТИВНИЙ АНАЛІЗ КОМПЛЕКСНИХ МЕТОДІВ ЛІКУВАННЯ ПОДАГРИЧНОГО АРТРИТУ З УРАХУВАННЯМ ІНДИВІДУАЛЬНИХ ОСОБЛИВОСТЕЙ ПЕРЕБІГУ

Микитюк О.Ю. 299
ХЕМІЛЮМІНЕСЦЕНТНИЙ АНАЛІЗ У БІОЛОГІЇ ТА МЕДИЦИНІ

Моложавая О.С., Ивахнюк Т.В., Макаренко А.Н. 304
ВЛИЯНИЕ ФИЗИОЛОГИЧЕСКОГО СТАРЕНИЯ ОРГАНИЗМА НА МИКРОФЛОРУ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА

Янішен І.В., Герман С.А. 313
КЛІНІКО-ЛАБОРАТОРНЕ ОБҐРУНТУВАННЯ ЗАСТОСУВАННЯ А-СИЛІКОНОВОГО МАТЕРІАЛУ ДЛЯ БЕЗКЛАМЕРНОЇ ФІКСАЦІЇ ЗНІМНИХ ПРОТЕЗІВ ПРИ МЕЗІО-ДИСТАЛЬНОМУ НАХИЛІ ЗУБІВ

ІСТОРІЯ МЕДИЦИНИ

Дзевульська І.В., Маліков О.В. 322
МОРФОФУНКЦІОНАЛЬНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ ЛІМФАТИЧНОЇ СИСТЕМИ У ЇЇ ІСТОРИЧНОМУ АСПЕКТІ

ЛЕКЦІЇ

Пилипенко Н.О. 332
КЛІНІКО-ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ХРОНИЧЕСКИХ ОБСТРУКТИВНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЛЕГКИХ ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ГЕНЕЗА

СТОМАТОЛОГІЯ

УДК 616.314-74-08-039.71

Любченко О.В., Иванов А.Е.

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ УВЛАЖНЯЮЩЕГО АГЕНТА ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ ПОСТРЕСТАВРАЦИОННОЙ ГИПЕРЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ

Харьковская медицинская академия последипломного образования

Создание эстетических реставраций является неотъемлемым условием лечения кариеса зубов. Оптимальными материалами для выполнения реставраций являются фотополимерные композиты различных групп. Особое место занимает подготовка тканей зуба к использованию адгезивной системы. Пересушивание дентина перед нанесением адгезивной системы приводит к развитию постреставрационных болей за счет коллапса коллагеновых волокон дентина. Целесообразно для профилактики пересушивания дентина обрабатывать кариозную полость увлажняющим агентом. Было проведено исследование клинической эффективности увлажняющего агента «Дент Лайт-аква» для предупреждения развития постреставрационных болей. В процессе исследования была выполнена 161 реставрационная работа у 84 пациентов разного возраста. Всех пациентов разделили на 4 группы в зависимости от выбранного реставрационного материала и применения увлажняющего агента «Дент Лайт-аква»: 1 группа - реставрация из композита «ДентЛайт», 2 группа - реставрация из композита «ДентЛайт» с обработкой дентина «Дент Лайт-аква», 3 группа - реставрация из «Filtek Supreme XT», 4 группа - реставрация из «Filtek Supreme XT» с обработкой дентина «Дент Лайт-аква». Оценку реставраций проводили на следующий день и через 3 дня после выполнения работ в соответствии с вербальной рейтинговой шкалой боли, которая позволяет оценить интенсивность выраженности боли путем качественной словесной оценки. Полученные результаты показали, что применение увлажняющего агента «Дент Лайт-аква» позволяет предотвратить возникновение постреставрационных болей при лечении среднего кариеса.

Ключевые слова: кариес, постреставрационная гиперестезия, увлажняющий агент.

Данная работа является фрагментом комплексной научно-исследовательской работы кафедры стоматологии и терапевтической стоматологии ХМАПО по теме: «Клінічний перебіг основних стоматологічних захворювань з урахуванням соматичної патології в умовах екологічно-небезпечних факторів довкілля. Розробка схем профілактики, лікування та реабілітації з використанням вітчизняних матеріалів», № держ. реєстрації 011021002440.

Создание эстетических реставраций является неотъемлемым условием лечения кариеса зубов. Оптимальными материалами для выполнения реставраций являются фотополимерные композиты различных групп. Это связано как с функциональными свойствами материалов, удобством в работе, возможностью полноценного восстановления анатомической формы зуба, так и с выросшими эстетическими требованиями самих пациентов [1, 6]. Особое место занимает подготовка тканей зуба к использованию адгезивной системы. Именно их состояние и определяет глубину проникновения адгезива и вероятность возникновения стресса дентинных канальцев, что в последующем приводит к развитию постреставрационных болей. Осуществляя этапы использования той или иной адгезивной системы врачи-стоматологи определяют влажность дентина по визуальным показателям, то есть субъективно, что, в свою очередь, является одной из причин неправильной оценки состояния тканей зуба и может стать причиной неэффективности лечения и развития постпломбировочных болей [2, 3, 5].

Деминерализованная матрица дентина после

травления легко разрушается, когда ее высушивают воздухом. В процессе сушки воздухом влага, заполняющая межтубулярное пространство, теряется за счёт испарения, что приводит к коллапсу коллагеновых волокон. Это проявляется в появлении постоперативной чувствительности и повышенной реакции на кислотные, температурные и механические раздражители. Для сохранения физиологического состояния коллагеновых волокон дентина целесообразно применять дополнительные увлажняющие агенты для обработки дентина в процессе подготовки кариозной полости к реставрации.

Одним из увлажняющих агентов, существующих на рынке является применяемый непосредственно перед нанесением адгезива «ДентЛайт-аква», действие которого основано на увлажнении дентина [4,7].

Цель исследования

Оценка клинической эффективности увлажняющего агента «ДентЛайт-аква» для предупреждения развития постреставрационной гиперестезии.

Объект и методы исследования

Исследования проводили на базе Областной стоматологической поликлиники (г. Харьков) и кафедре стоматологии и терапевтической стоматологии ХМАПО.

Для проведения клинических исследований было выбрано 84 пациента с дефектами твердых тканей зубов (средний кариес): 40 мужчин (47,62% от всего числа пациентов) и 44 женщины (52,38% от всего числа пациентов) в возрасте от 20 до 55 лет.

Всех пациентов разделили на 4 группы в зависимости от выбранного реставрационного материала и применения увлажняющего агента «Дент Лайт-аква» (Влад Мива) с целью определения его клинической эффективности.

Всего было выполнена 161 реставрационная работа. Все реставрации проводили прямым методом с учетом показаний и противопоказаний с использованием композитных материалов «ДентЛайт» (Влад Мива) и «Filtek Supreme XT» (3M-ESPE) с адгезивными системами, которыми укомплектованы данные материалы.

В первой (контрольной) группе было выполнено 49 реставрационных работ у 22 пациентов. Реставрационные работы проводили с использованием нанокомпозитного материала «ДентЛайт» согласно методике предлагаемой фирмой-производителем.

Перед препарированием поверхность зуба очищали пастой, не содержащей фтора. Цвет зуба определяли с помощью международной шкалы «VITA» при дневном освещении. Препарирование и финирирование кариозных полостей проводили алмазными борами и финирами. Для изоляции от влаги использовали коффердам, коттоновые валики, ретракционные нити. Где было необходимо, ставили прозрачные матрицы, клиншики. После протравливания (30 секунд) в течение 30-60 секунд промывали поверхность зуба дистиллированной водой из стоматологического пистолета. Высушивали и на твердые ткани зубов наносили оригинальную адгезивную систему, которой укомплектован материал. Слой адгезива втирали в ткани зуба, далее слегка раздували бонд по поверхности зуба для удаления остатков растворителя, затем тонким слоем снова наносили адгезив, слегка продували и полимеризовали его в течение 20 секунд. В полость материал вносили послойно, первый слой материала (наиболее тонкий 0,1-0,2 мм) тщательно притирали к поверхности кариозной полости и полимеризовали. Материал наносили слоями, толщина каждого из которых не превышала 2 мм. Материал конденсировали штопфером и гладилкой. Полимеризовали в течение 30-40 секунд методом направленной полимеризации. Независимо от размещения кариозной полости полимеризацию проводили со всех сторон. При наличии глубоких полостей по-

сле снятия матрицы проводили дополнительную полимеризацию в пришеечной области. Полировку поверхности реставрации осуществляли с помощью полировочных дисков и головок производства «Kerr»

Во второй группе пациентов было выполнено 42 реставрационные работы у 23 пациентов. Этапы выполнения реставрационных работ не отличались от описанных выше, за исключением того, что после тотального травления гелем 37% ортофосфорной кислоты и промывания проточной водой в течение 30-60 секунд высушивали. На твердые ткани зубов наносили увлажняющий агент «Дент Лайт-аква». Увлажняющий агент подсушивали до состояния дентина - «влажный песок». Гидрофильный мономер, который входит в состав увлажняющего агента, просачивается в глубину дентинных канальцев и способствует образованию защитного барьера из фтористых соединений на поверхности дентина. Декальцинированный дентин сохраняется в рыхлом состоянии. Это приводит к тому, что коллагеновые волокна не спадаются, адгезив проникает глубоко в дентинные волокна, и, соответственно, реставрация лучше и дольше фиксируется к тканям зуба. Затем, через 10 секунд, наносили адгезивную систему, которой укомплектован материал. Затем выполняли реставрационную работу материалом «ДентЛайт».

В третьей группе пациентов было выполнено 36 реставрационных работ у 20 пациентов. Реставрации выполнили материалом «Filtek Supreme XT» с адгезивной системой, которой он укомплектован. Этапы выполнения реставрационных работ не отличались от описанных в первой группе.

В четвертой группе пациентов было выполнено 34 реставрационные работы у 19 пациентов. Реставрации выполнили материалом «Filtek Supreme XT» с адгезивной системой, которой он укомплектован. Этапы выполнения реставрационных работ не отличались от описанных во второй группе.

Оценку реставраций проводили на следующий день и через 3 дня после выполнения работ, в соответствии с вербальной рейтинговой шкалой боли, которая позволяет оценить интенсивность выраженности боли путем качественной словесной оценки. Интенсивность боли описывается определенными терминами в диапазоне от 0 до 4: 0 - нет боли; 1 - слабая боль; 2 - умеренная боль; 3 - сильная боль; 4 - очень сильная боль.

Результаты исследования и их обсуждение

После оценки реставрационных работ на следующий день были получены данные, приведенные в таблице 1.

Таблиця 1
Интенсивность постреставрационных болей по вербальной шкале через день после лечения

Группы	Количество реставрационных работ				
	0 баллов	1 балл	2 балла	3 балла	4 балла
	37(75,51%)	7(14,28%)	4(8,16%)	1(2,05%)	-
II	40(95,24%)	2(4,76%)	-	-	-
III	27(75,00%)	6(16,70)	3(8,30%)	-	-
IV	31(91,17%)	3(8,83%)	-	-	-

Из полученных результатов исследования видно, что спустя сутки в I выделенной нами группе в 1 случае пациент предъявлял жалобы на «сильные боли» реставрированного зуба, соответствующие 3 баллам по вербальной шкале, в 4 случаях – на «умеренную боль» (2 балла по вербальной шкале) и в 7 случаях - на «слабую боль» (1 балл по вербальной шкале). В 37 случаях пациенты жалоб не предъявляли.

Во второй группе пациенты в 2 случаях предъявляли жалобы на «слабые боли» (1 балл по вербальной шкале) реставрированного зуба.

В 40 случаях пациенты жалоб не предъявляли.

В III группе в 3 случаях пациенты жаловались на «умеренную боль» (2 балла по вербальной шкале) и в 6 случаях - на «слабую боль» (1 балл по вербальной шкале). В 27 случаях пациенты жалоб не предъявляли.

В IV группе в 3 случаях пациенты жаловались «слабую боль» (1 балл по вербальной шкале). В 31 случае пациенты жалоб не предъявляли.

После оценки реставрационных работ через 3 суток были получены данные, приведенные в таблице 2.

Таблиця 2
Интенсивность постреставрационных болей по вербальной шкале через 3 дня после лечения

Группы	Количество реставрационных работ				
	0 баллов	1 балл	2 балла	3 балла	4 балла
I	40(81,63%)	6(12,25%)	3(6,12%)	-	-
II	42(100%)	-	-	-	-
III	31(86,12%)	4(11,12%)	1(2,76%)	-	-
IV	34(100%)	-	-	-	-

Из полученных результатов исследования видно, что спустя 3 дня в I выделенной нами группе в 3 случаях пациенты предъявляли жалобы на «умеренную боль» (2 балла по вербальной шкале) и в 6 случаях - на «слабую боль» (1 балл по вербальной шкале). В 40 случаях пациенты жалоб не предъявляли. Во второй группе пациенты во всех 42 случаях жалоб не предъявляли.

В III группе в 1 случае пациенты жаловались на «умеренную боль» (2 балла по вербальной шкале) и в 4 случаях - на «слабую боль» (1 балл по вербальной шкале). В 31 случае пациенты жалоб не предъявляли.

В IV группе пациенты жалоб не предъявляли.

Таким образом, в результате проведенных клинических исследований и сравнительного анализа полученных данных через 1 день установлено, что в первой и третьей группе, число пациентов, предъявляющих жалобы на постреставрационные боли, значительно выше, чем во второй и четвертой исследуемой группе (24,49%, 25,00% и 4,76% и 8,83% соответственно). Также отмечаем, что жалобы пациентов второй и четвертой групп соответствовали характеристике «слабая боль», а в первой и третьей группах отмечались случаи жалоб на «умеренную боль» и «сильную боль» соответственно.

Через 3 дня во второй и четвертой группах пациенты жалоб не предъявляли, в то время как в первой группе в 18,37% случаев, в третьей - в 13,88% случаев отмечались постреставрационные боли.

Таким образом, отмечаем, что в группах, где применялся увлажняющий агент «ДентЛайт-аква», мы практически не выявили постреставрационной гиперестезии.

Выводы

Полученные результаты и сравнительный их анализ показал, что применение увлажняющего агента «Дент Лайт-аква» позволяет предотвратить возникновение постреставрационной гиперестезии при лечении среднего кариеса.

Перспективы дальнейших исследований

Перспективным направлением является изучение возможностей применения увлажняющих агентов при других формах кариеса с различной активностью процесса, а также изучение морфологических особенностей взаимодействия материала с дентином зуба.

Литература

1. Болезни зубов: кариес, некариозные поражения, пульпит, периодонтит: учебное пособие / И. М. Макеева - Ростов н/Д : Феникс, 2007. - 141 с.
2. Борисенко А.В. Ошибки и осложнения, возникающие при использовании композиционных материалов / А.В. Борисенко // Современная стоматология. - 1999. - № 2. - С. 8-11.
3. Виноградова Т.Ф. Новые материалы и технологии в терапевтической стоматологии / Т.Ф. Виноградова, С. Уголева // Новое в стоматологии. - 1996. - № 3. - С. 3-63.
4. Кречина Е.К. Реакция микрососудов пульпы зуба на использование современных нанокomпозитных материалов при лечении кариеса / Е.К. Кречина, В.В. Маслова, А.В. Рассадина [и др.] // Стоматология. - 2009. - № 2. - С. 27-28.
5. Семикозов О.В. Клинический взгляд на самопротравливающие адгезивы / О.В. Семикозов // Проблемы стоматологии. - 2010. - № 4. - С. 12-16.
6. Лобовкина Л.А. Как правильно выбрать и применять адгезивные системы при работе с реставрационными материалами / Л.А. Лобовкина, А.М. Романов // Стоматолог-практик. - 2007. - № 4. - С. 4-6.

7. Рыбникова Е.П. Клинические аспекты современного подхода к лечению кариеса зубов. Вопросы и ответы / Е.П. Рыбникова // Клиническая стоматология. - 2008. - № 1. - С.14-15.

References

1. Bolezni zubov: karies, nekarioznye porazhenija, pul'pit, periodontit: uchebnoe posobie / I. M. Makeeva - Rostov n/D : Feniks, 2007. - 141 s.
2. Borisenko A.V. Oshibki i oslozhnenija, vznikajushhie pri ispol'zovanii kompozicionnyh materialov / A.V. Borisenko // Sovremennaja stomatologija. - 1999. - № 2. - S. 8-11.
3. Vinogradova T.F. Novye materialy i tehnologii v terapevticheskoj stomatologii / T.F. Vinogradova, S. Ugoleva // Novoe v stomatologii. - 1996. - № 3. - S. 3-63.
4. Krechina E.K. Reakcija mikrososudov pul'py zuba na ispol'zovanie sovremennyh nanokompozitnyh materialov pri lechenii kariesa /

E.K. Krechina, V.V. Maslova, A.V. Rassadina [i dr.] // Stomatologija. - 2009. - № 2. - С. 27-28.

5. Semikozov O.V. Klinicheskij vzgljad na samoprotravlivajushhie adgezivy / O.V. Semikozov // Problemy stomatologii. - 2010. - № 4. - S. 12-16.
6. Lobovkina L.A. Kak pravil'no vybrat' i primenjat' adgezivnye sistemy pri rabote s restavracionnymi materialami / L.A. Lobovkina, A.M. Romanov // Stomatolog-praktik. - 2007. - № 4. - S. 4-6.
7. Rybnikova E.P. Klinicheskie aspekty sovremennogo podhoda k lecheniju kariesa zubov. Voprosy i otvety / E.P. Rybnikova // Klinicheskaja stomatologija. - 2008. - № 1. - S.14-15.

Реферат

ВИКОРИСТАННЯ ЗВОЛОЖУЮЧОГО АГЕНТУ ДЛЯ ПРОФІЛАКТИКИ ПІСЛЯРЕСТАВРАЦІЙНОЇ ГІПЕРЧУТЛИВОСТІ

Любченко О.В., Іванов О.Є.

Ключові слова: карієс, післяреставраційна гіперчутливість, зволожуючий агент.

Створення естетичних реставрацій є невід'ємною умовою лікування карієсу зубів. Оптимальними матеріалами для виконання реставрацій є фотополімерні композити різних груп. Особливе місце займає підготовка тканин зуба до використання адгезивної системи. Пересушування дентина перед нанесенням адгезивної системи приводить до розвитку пост-реставраційного болю за рахунок колапсу колагенових волокон дентину. Доцільно для профілактики пересушування дентину обробляти каріозну порожнину зволожуючим агентом. Було проведено дослідження клінічної ефективності зволожуючого агента «Дент Лайт-аква» для попередження розвитку постреставраційного болю. В процесі дослідження була вивчена 161 реставраційна робота у 84 пацієнтів різного віку. Всіх пацієнтів поділили на 4 групи в залежності від обраного реставраційного матеріалу та застосування зволожуючого агента «Дент Лайт-аква»: 1 група - реставрація з композиту «Дент Лайт», 2 група - реставрація з композиту «ДентЛайт» з обробкою дентину «Дент Лайт-аква», 3 група - реставрація з «Filtek Supreme XT», 4 група - реставрація з «Filtek Supreme XT» з обробкою дентину «Дент Лайт-аква». Оцінку реставрацій проводили наступного дня та через 3 дні після виконання робіт, у відповідності з вербальною рейтинговою шкалою болі, яка дозволяє оцінити інтенсивність проявів болю шляхом якісної словесної оцінки. Отримані результати показали, що використання зволожуючого агента «ДентЛайт» дозволяє попередити виникнення пост реставраційного болю при лікуванні середнього карієсу.

Summary

USING OF WETTING AGENT FOR PREVENTION OF POST-RESTORATION HYPERESTHESIA

Lubchenko O.V., Ivanov A.E.

Key words: dental caries, post restoration hyperesthesia, moisturizing agent.

Aesthetic restoration plays an indispensable part in the treatment of dental caries. Optimal materials for restorations are photopolymer composites of different groups. It is connected both with functional properties of materials, their usability, possibility of full recovery of the anatomical shape of a tooth, and with the grown of aesthetic requirements of the patients. Preparation of dental tissues for the adhesive system occupies a special place. Their condition determines the penetration depth of an adhesive and the probability of stress appearance in dentinal tubules that subsequently leads to the development of post-restoration pain. Carrying out the steps for using a particular adhesive system dentists determine the dentin moisture by visual indicators, that is subjective, which in turn is one of the reasons of incorrect assessment of the dental tissues and may cause treatment failure and development of post-filling pain.

Demineralized dentine matrix after etching is easily broken when it is air dried. In the process of air drying, the moisture filling intertubular space is lost due to evaporation, which leads to the collapse of the collagen fibers. This is manifested in the appearance of postoperative sensitivity and increased reaction to acid, thermal and mechanical stimuli. To preserve the physiological state of the dentin collagen fibers it is advisable to apply additional moisturizing agents in dentin processing during preparation of carious cavities for restoration.

A study of clinical efficiency of the wetting agent "Dent Light-aqua" to prevent the development of post restoration pain was conducted.

The study covered 161 restoration works in 84 patients of different age. All patients were divided into 4 groups depending on the restorative material and the use of the wetting agent "Dent Light-aqua": Group 1 - restoration with a composite "DentLight"; Group 2 - restoration with a composite "DentLight" in combination with the dentin treatment by "Dent Light-aqua"; group 3 - restoration with "Filtek Supreme XT"; group 4 - restoration with "Filtek Supreme XT" in combination with the dentin treatment "Dent Light-aqua".

Evaluation of restorations was carried out the next day and 3 days after the works in accordance with the verbal rating scale of pain, which allows to estimate the intensity of pain by qualitative verbal assessment.

As a result of the clinical studies and comparative analysis of the data obtained after 1 day it was

ascertained that in groups 1 and 3, the number of patients complain about post restoration pain was significantly higher than in the second and fourth study groups. In addition, it was noted that the complaints of the second and fourth groups match the characteristics of the low level of pain, and there were cases of complaints about "moderate pain" and "strong pain" respectively in the first and third groups.

After 3 days there were no complaints in the second and fourth groups, while in the first and third groups post-restoration pain occurred.

The obtained results showed that the use of the wetting agent "Dent Light-aqua" makes it possible to prevent the occurrence of post-restoration pain in the treatment of average caries.

A promising direction is to explore the possibility of using wetting agents in the treatment of other forms of caries with different process activity, as well as to study morphological features of the material and tooth dentin interaction.

УДК 617.52/.528-002.36:615.032.1

Медвідь Ю.О.

КЛІНІЧНА ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ ЗАСТОСУВАННЯ ПРЕПАРАТІВ НА ОСНОВІ СОРБІТОЛУ ТА КСИЛІТОЛУ В КОМПЛЕКСНОМУ ЛІКУВАННІ ХВОРИХ НА ФЛЕГМОНИ ЩЕЛЕПНО-ЛИЦЕВОЇ ДІЛЯНКИ

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

Незважаючи на постійне вдосконалення методів діагностики та лікування, кількість хворих на одонтогенні флегмони за повідомленнями різних авторів становить від 40% до 83% стоматологічних хворих хірургічного профілю. Тому актуальним на сьогодні залишається пошук нових резервів підвищення ефективності лікування хворих із вказаною патологією. З цією метою було проведено клінічне дослідження 100 хворих на розлиті флегмони ЩЛД в комплексній медикаментозній терапії котрих застосовували препарати на основі сорбітолу та ксилітолу із одночасним проведенням внутрішньотканинного електрофорезу, при цьому оцінювали суб'єктивний та об'єктивний загальний та місцевий стан пацієнтів в день операційного втручання і на 1, 3, 5 добу післяопераційного періоду. Результати проведеного дослідження свідчать, що застосування в комплексній терапії хворих на розлиті флегмони ЩЛД препаратів поліфункціональної дії «Реосорбілакт» та «Ксилат» за запропонованою методикою забезпечує виражену позитивну динаміку загального та місцевого стану (показник досліджуваного симптомокомплексу в балах на момент госпіталізації становив 2,41 балів, на 5 добу спостереження у хворих зі застосуванням запропонованого методу лікування – 0,38 балів, у хворих інших груп – 1,22; 0,75; 0,73 балів відповідно), швидко нормалізацію рівня лейкоцитів крові та показника ЛПІ, активізує репаративні процеси в післяопераційній рані, сприяє купюванню симптомів ендогенної інтоксикації.

Ключові слова: розлиті флегмони щелепно-лицевої ділянки, діагностика, дезінтоксикаційна терапія.

Робота є фрагментом НДР «Пошук, впровадження і шляхи удосконалення методів діагностики та лікування запальних, травматичних процесів, дефектів та деформацій ЩЛД», № державної реєстрації 0115U000046.

Вступ

Проблема гнійної інфекції надзвичайно актуальна в практиці щелепно-лицевої хірургії (ЩЛХ). У структурі гнійно-запальних процесів м'яких тканин щелепно-лицевої ділянки (ЩЛД) частка хворих на флегмони залишається стабільно високою (39,6 %). Відзначається збільшення кількості пацієнтів із розлитими флегмонами, з поширенням запального процесу на три та більше клітковинних простори, що супроводжується важким станом хворих з розвитком значної інтоксикації організму [3, 6].

Топографоанатомічна складність розташування ЩЛД, синтопічна близькість життєво важливих утворень обличчя та шиї, значне мікробне обмінення порожнини рота обумовлюють розвиток власне розлитих флегмон ЩЛД з важким перебігом запального процесу, що супроводжується вираженою ендогенною інтоксикацією організму з виникненням ускладнень, таких як медіастиніт, менінгіт, тромбофлебіт, сепсис тощо

[1, 2]. На сьогодні клінічна симптоматика і перебіг гнійно-запальних захворювань характеризується збільшенням атипових та стертих форм, що суттєво погіршує їх своєчасну діагностику, призводить до пізньої госпіталізації, призначення неадекватного лікування [3, 4, 5]. Тому актуальним залишається питання оптимізації діагностично-прогностичного тестування цих хворих та пошук нових резервів підвищення ефективності лікування пацієнтів із розлитими флегмонами ЩЛД.

Мета дослідження

Мета дослідження - провести клінічну оцінку ефективності застосування в комплексному лікуванні хворих на розлиті флегмони ЩЛД сучасних інфузійних засобів поліфункціональної дії.

Об'єкт і методи дослідження

У процесі клінічного дослідження проведено обстеження та лікування 100 хворих на розлиті флегмони ЩЛД.

Комплексне лікування хворих проводили за загальноприйнятим алгоритмом, що полягав у хірургічному розкритті вогнищ гнійного запалення позаротовим доступом; дренаванні післяопераційних ран; застосуванні антибактерійної, дезінтоксикаційної, симптоматичної, вітамінотерапії; антисептичної санації, мазевих пов'язок післяопераційних ран.

У залежності від характеру дезінтоксикаційної терапії хворих розподілили на 4 групи по 25 пацієнтів у кожній: 1 група – хворі, котрим доведено вводили препарат «Реополіглюкін»; 2 група – хворі, котрим доведено вводили препарат «Реосорбілакт»; 3 група – хворі, котрим доведено вводили препарат «Ксилат»; 4 група – хворі, котрим застосовували поєднання препаратів «Реосорбілакт» і «Ксилат» із одночасним проведенням внутрішньотканинного електрофорезу.

З метою оцінки динаміки клінічно-лабораторних показників в процесі лікування хворих на розлиті флегмони ЩЛД проведено обстеження 25 умовно здорових осіб-добровольців віком 24-69.

Клінічне обстеження проводили традиційними методами, залучаючи дослідження суб'єктивного та об'єктивного загального та місцевого стану хворих в день операційного втручання і на 1, 3, 5 добу післяопераційного періоду.

Для більш інформаційного уявлення про загальну картину захворювання і про динаміку перебігу запального процесу та уніфікованого трактування стану хворих всі ознаки оцінювали в балах, величина яких збільшувалась відповідно важкості клінічної ознаки [Дурново Е.А., 1998; Фурман І.В., 2004]. Поверхневу електроміографію жувальних м'язів проводили на електроміографічному комп'ютерному комплексі M-TEST (DX-системи).

Гематологічні тести включали визначення показників периферійної крові (лейкоцитів та їх формули, швидкості осідання еритроцитів (ШОЕ), лейкоцитарного індексу інтоксикації (ЛІІ) за формулою Я.Я. Кальфа Каліфа).

Цифрові результати досліджень піддавали статистичним обчисленням з допомогою прикладних програм Microsoft Excel, AtteStat та Statistica.

Результати досліджень та їх обговорення

Клінічна картина на момент надходження у лікувальний заклад та після проведення операційного втручання в усіх хворих була практично однаковою, відмінність полягала лише в локалізації запального процесу та ступені вираження ендогенної інтоксикації організму.

На момент поступлення у 85 хворих загальний стан розцінювали як середнього ступеня важкості та важкий, зумовлений вираженими симптомами ендогенної інтоксикації. У пацієнтів відзначали значне підвищення температури тіла, головокружіння, слабкість, міалгію, тахікардію, серед місцевих ознак спостерігали біль, порушення відкривання порожнини рота, порушення функції жування, ковтання.

При зовнішньому огляді в усіх хворих спостерігали виражену асиметрію та непропорційність обличчя за рахунок запального інфільтрату та колатерального набряку м'яких тканин у вогнищі гнійного запалення. Шкіра в ділянці запального процесу була гіперемійована, в згортку не збиралася, спостерігався позитивний симптом флюктуації.

При клінічному обстеженні хворих у 100% відзначено інтенсивно виражений больовий синдром, що посилювався при пальпації, відкриванні порожнини рота. У 55 зі 100 обстежених було зареєстровано виражену запальну контрактуру нижньої щелепи (III ступеня), про що свідчили показники електроміографії: збільшення максимальної амплітуди електроміографічних потенціалів жувального м'яза в ділянці запального процесу в стані спокою у 4,4 раза, в стані напруження – у 7,6 раза в порівнянні з контрольною групою; середньої амплітуди – у 2,6 та 3,6 раза відповідно; та середньої частоти – у 4,5 та 5,4 раза відповідно (рис. 1, 2).

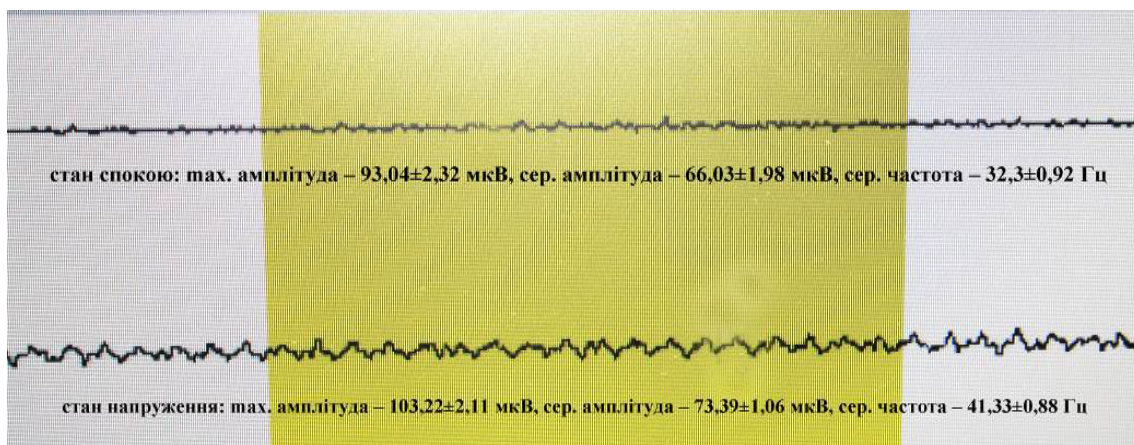


Рис. 1. Електроміограма жувального м'яза в стані спокою та напруження у здорових людей.

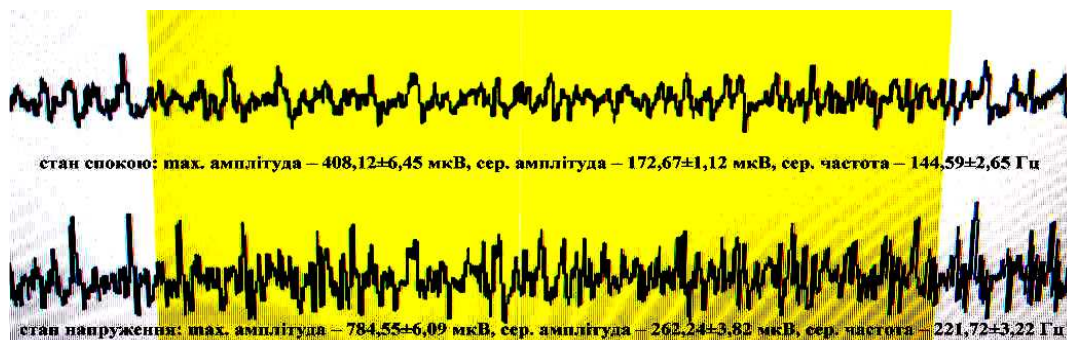


Рис. 2. Електроміограма жувального м'яза в ділянці запального процесу в стані спокою та напруження у хворих на розлиті флегмонами ЩЛД при надходженні у лікувальний заклад.

Загальна реакція організму в основному відповідала характеру місцевого гнійного процесу. При аналізі температурної реакції відзначено, що у 21 пацієнтів зі 100 температура була субфебрильною (37,1 - 38 °С). У більшості пацієнтів – 69 зі 100, температура тіла знаходилась в межах 38,1 - 39 °С, у 10 хворих зі 100 температурна реакція перевищувала 39,0 °С. При оцінці частоти серцевих скорочень у 5 зі 100 обстежених рі-

вень пульсу був в межах 80 уд/хв.; у 29 хворих в межах 81 - 90 уд/хв., у 44 – становив 91 - 100 уд/хв., у 22 пацієнтів ЧСС перевищувала 100 уд/хв.

В ході проведеного операційного втручання (розкриття флегмони) отримано гнійний ексудат у 100% випадків. В середньому, у 100 обстежених хворих оцінка симптомомокомплексу в балах становила 2,41 бала (табл. 1).

Таблиця 1

Оцінка динаміки загальних та місцевих клінічних симптомів у хворих порівнюваних груп (в балах) ($\bar{X} \pm m$)

Група	0 доба	1 доба	3 доба	5 доба
Загальні клінічні симптоми				
1 група	2,2±0,07	2,17±0,068	1,5±0,072**	1,01±0,07**
2 група	2,22±0,072	2,04±0,075	1,0±0,074**	0,45±0,059**
3 група	2,16±0,072	2,05±0,07	1,10±0,073**	0,56±0,057**
4 група	2,24±0,074	1,95±0,08*	0,73±0,066**	0,2±0,04**
Місцеві клінічні симптоми				
1 група	2,53±0,06	2,51±0,062	2,02±0,07**	1,35±0,067**
2 група	2,55±0,065	2,52±0,065	1,71±0,07**	0,95±0,065**
3 група	2,53±0,058	2,5±0,062	1,67±0,064**	0,85±0,06**
4 група	2,55±0,065	2,52±0,067	1,33±0,068**	0,5±0,051**
Сумарний симптомомокомплекс				
1 група	2,4±0,066	2,38±0,067	1,81±0,075**	1,22±0,07**
2 група	2,42±0,07	2,33±0,073	1,42±0,079**	0,75±0,067**
3 група	2,38±0,066	2,32±0,07	1,44±0,073**	0,73±0,06**
4 група	2,42±0,071	2,29±0,069	1,09±0,074**	0,38±0,028**

Примітка: * – статистично достовірно порівняно з показниками при поступленні ($p < 0,05$); ** – статистично достовірно порівняно з показниками при поступленні ($p < 0,01$).

Результати лабораторних досліджень підтверджували клінічну картину захворювання: спостерігався виражений лейкоцитоз, що супрово-

джувався збільшенням рівня ШОЕ та ЛПІ в порівнянні з групою здорових людей (табл. 2).

Таблиця 2

Показники гомеостазу у хворих порівнюваних груп при надходженні у лікувальний заклад ($\bar{X} \pm m$)

Показники гомеостазу (одиниці виміру)	Контрольна група (здорові люди)	Хворі на розлиті флегмони ЩЛД	p
Лейкоцити ($\times 10^{12}/л$)	5,21±0,12	15,45±1,16	< 0,01
ШОЕ (мм/год)	5,36±0,33	54,2±1,67	< 0,001
ЛПІ (ум.од.)	0,64±0,04	4,34±0,56	< 0,01

На 1 добу післяопераційного періоду клінічна картина загального та місцевого стану хворих в усіх групах достовірно не відрізнялась порівняно з показниками при поступленні в лікувальний заклад. Показники гомеостазу зберігали високі значення, спостерігалась незначна тенденція до їх зниження.

На 3 добу позитивна динаміка загального стану хворих 1 групи, для лікування котрих застосовували традиційний метод комплексної терапії, була незначною. Усі пацієнти продовжували скаржитись на слабкість, міалгію, біль в ділянці післяопераційної рани, утруднене вживання їжі, болісне ковтання. Нормалізація температури

тіла відзначалась лише у 12% хворих, у 52% була субфебрильною, у 36% – фебрильною. У 16% пацієнтів спостерігалась нормалізація ЧСС, у 68% – рівень пульсу був в межах 81 - 90 уд/хв., у 16% хворих – становив 91 - 100 уд/хв.

У пацієнтів, котрим застосовували в комплексному лікуванні препарати «Реосорбілакт» та «Ксилат», спостерігали виражену позитивну динаміку загального стану. Скарги на слабкість та біль у м'язах у хворих 2, 3 та 4 груп були виражені менш інтенсивно на 3 добу спостереження в порівнянні з хворими 1 групи. Нормалізація температури тіла відзначалась у 36% хворих 2 та 3 груп, та у 44% хворих 4 групи. Нормалізація ЧСС спостерігалась у 56% пацієнтів 2 групи, 36% хворих 3 групи та 76% хворих 4 групи. При оцінці симптомів в балах у пацієнтів 2, 3 та 4 груп відзначався достовірно нижчий рівень кількості балів ($p < 0,01$) в порівнянні з показниками у хворих 1 групи.

При оцінці місцевого стану у пацієнтів 1 групи на 3 добу спостерігали наступну клінічну картину: запальний інфільтрат був значно виражений, краї рани гіперемійовані, набряклі, тканини просочені гнійним ексудатом. Виділення із ран було масивним у 44% хворих, у 56% – помірним. У 24% пацієнтів відзначалась м'язова контрактура III ступеня, у 52% – II ступеня, у 12% – I ступеня. Відкривання порожнини рота в повному об'ємі спостерігалось у 12% хворих.

Скарги на біль в ділянці запального вогнища різного ступеня інтенсивності були наявні в усіх пацієнтів 1 групи. Больовий симптом був значно вираженим у 24% хворих, помірно вираженим –

у 64% та незначно вираженим – у 12 %.

У пацієнтів 2 та 3 груп відзначено більш виражену позитивну динаміку суб'єктивних та об'єктивних показників місцевого стану в порівнянні з хворими 1 групи, проте при порівнянні вказаних показників у пацієнтів 2 та 3 груп достовірної різниці при бальній оцінці місцевого симптомокомплексу не відзначалось ($p > 0,05$).

У хворих 4 групи спостерігалась достовірна ($p < 0,01$) відмінність суб'єктивних та об'єктивних показників (в балах) місцевого стану в порівнянні із пацієнтами 1, 2 та 3 груп. Виділення із ран було помірно виражене у 52% хворих та незначно виражене у 48 %. У 32% пацієнтів спостерігались перші ознаки наявності грануляційної тканини; м'язова контрактура у 20% хворих була відсутня, у 48% відзначалось обмежене відкривання порожнини рота I ступеня, у 32% хворих – II ступеня. Скарги на біль були відсутні у 16% пацієнтів, у 48% больовий симптом був виражений незначно, у 36% хворих – помірно.

В середньому прояв всього симптомокомплексу у хворих 1 групи становив $1,81 \pm 0,075$ бали, 2 групи – $1,42 \pm 0,079$ бали, 3 групи – $1,44 \pm 0,073$ бали, 4 групи – $1,09 \pm 0,074$ бали.

Динаміку загальної і місцевої клінічної картини захворювання порівнювали зі змінами показників гомеостазу. На 3 добу спостереження в 1 групі відзначено достовірне ($p < 0,01$) зниження показника лейкоцитозу на 18,7%, в 2 групі – на 40,8%, в 3 групі – на 29,2%, в 4 – на 49,8% в порівнянні з показниками до операційного втручання (рис. 3).

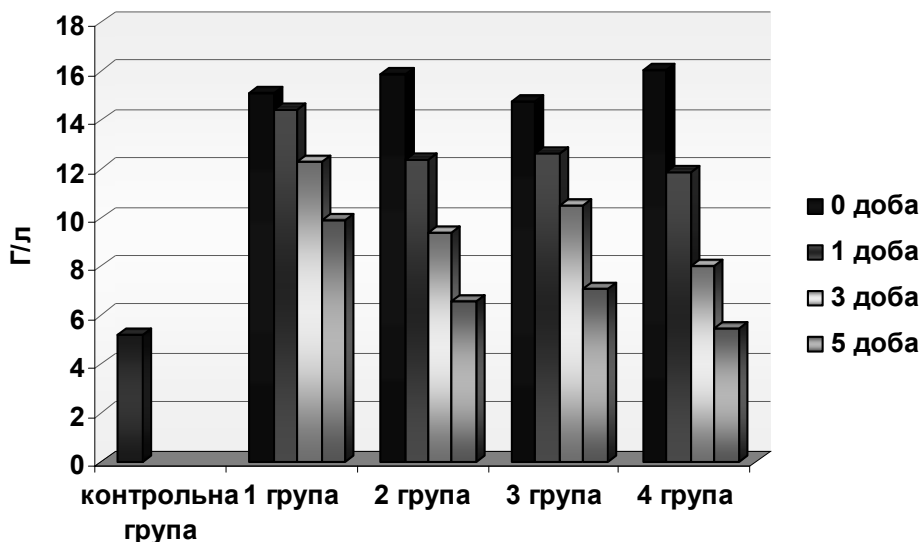


Рис. 3. Динаміка показника лейкоцитозу (Г/л) периферичної крові у хворих порівнюваних груп.

Відзначено достовірне ($p < 0,01$) зниження рівня ШОЕ у пацієнтів 1 групи на 22 %; 2 групи – на 44,5 %; 3 групи – на 39,6 %; 4 групи – на 49,7% в порівнянні з показниками до операційного втру-

чання (рис. 4). Показник ЛІІІ у хворих 1 групи на 3 добу післяопераційного періоду становив 3,92 ум. од., 2 групи – 3,16 ум. од., 3 групи – 3,04 ум. од., 4 – групи – 2,87 ум. од. (рис. 5).

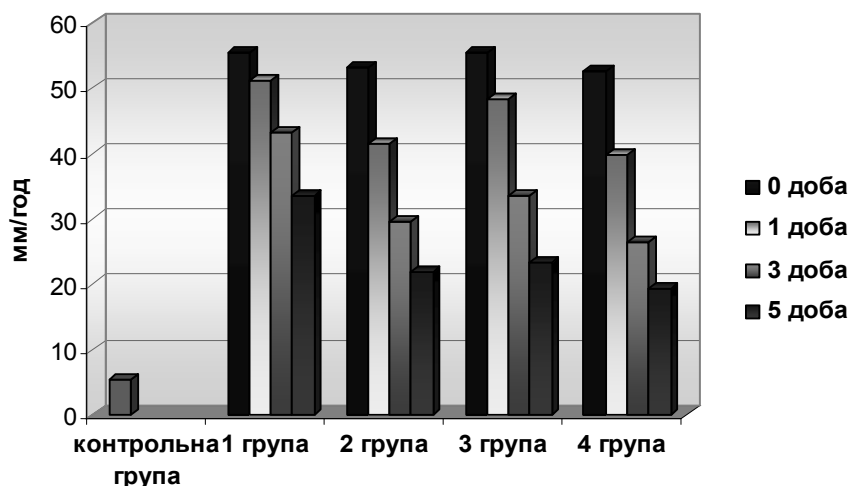


Рис. 4. Динаміка рівня ШОЕ (мм/год) у хворих порівнюваних груп.

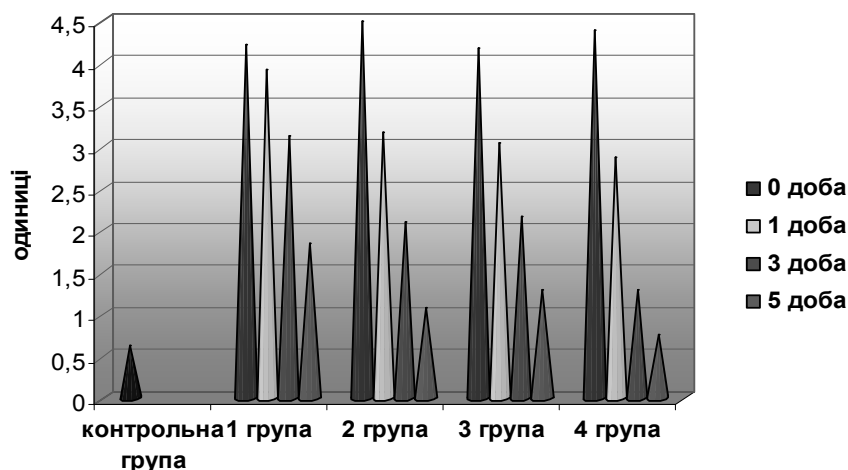


Рис. 5. Динаміка показника ІІІ (ум. од.) у хворих порівнюваних груп.

На 5 добу спостереження клінічна картина стану хворих 1 групи, яким в комплексному лікуванні застосовували препарат «Реополіглюкін», в цілому вказувала на сприятливий перебіг захворювання. Клінічні прояви загальних реакцій організму на запальний процес зберігались, проте, ступінь їх прояву, в порівнянні з попередніми термінами спостереження, значно зменшилась. Скарги на слабкість у 48% пацієнтів були помірно вираженими, у 44% – незначно; скарги на міалгію були помірно вираженими у 40% хворих та незначно – у 52%. Лише у 8% хворих вказані скарги були відсутні. Нормалізація температури тіла спостерігалась у 20% пацієнтів, ЧСС – у 60%. Больові відчуття в ділянці рани були відсутні лише у 8% хворих, у 48% – больовий симптом був виражений незначно, у 44% – помірно. Скарги на утруднене відкривання порожнини рота відзначались у 92% пацієнтів (у 52% – помірно виражені, у 40% – незначно).

При клінічній оцінці ранового процесу виділення із ран було масивним лише в одному випадку (4%), помірним – у 56% хворих, незначним – у 40% хворих, грануляційна тканина була наявною в 64% пацієнтів, здебільшого в незначній кількості. Запальна контрактура нижньої щелепи II ступеня спостерігалась у 64% хворих, I ступеня – у 24% та була відсутня у 12% хворих.

У пацієнтів, яким проводили електроміографічне обстеження (хворі із III ступенем контрактури), динаміка показників міограми була незначною: спостерігалось зменшення максимальної амплітуди електроміографічних потенціалів жувального м'яза в ділянці запального процесу в стані спокою на 4,8%, в стані напруження – 16,7% в порівнянні із показниками на момент поступлення до лікувального закладу; середньої амплітуди – на 23,3% та 18,9% відповідно; та середньої частоти – на 15,5% та 8,7% відповідно (рис. 6).

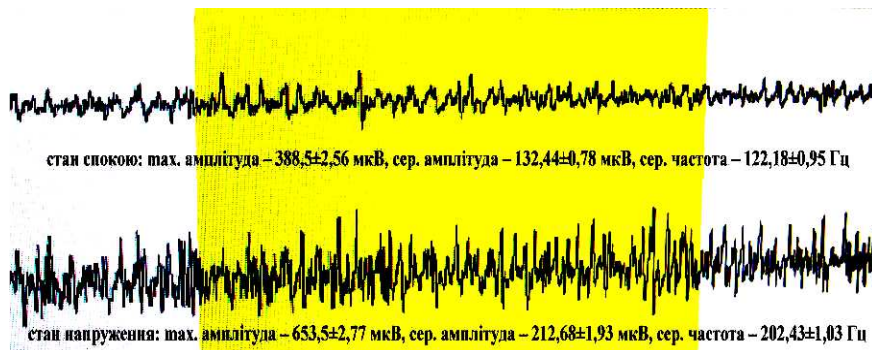


Рис. 6. Електроміограма жувального м'яза в ділянці запального процесу в стані спокою та напруження у хворих 1 групи на 5 добу спостереження.

У хворих 2 та 3 груп на 5 добу післяопераційного періоду клінічна картина перебігу запального процесу була дещо схожою. Скарги на загальну слабкість та міалгію були відсутні у 36% та 56% пацієнтів 2 групи, та 28% та 32% хворих 3 групи. Нормалізація температури тіла відзначалась у 52% пацієнтів 2 групи та 48% – 3 групи, у решти пацієнтів температура тіла була субфебрильною. Больовий симптом у більшості хворих (60 %) був незначно вираженим, у 24% пацієнтів повністю відсутнім.

При об'єктивній оцінці місцевих симптомів виділення з післяопераційної рани були здебільшого незначними, відзначався розвиток грануляційної тканини. Запальна контрактура нижньої щелепи II ступеня спостерігалась у 28% хворих 2 групи та 16% хворих 3 групи, I ступеня - відповідно у 52% та 64% пацієнтів; даний симп-

том був повністю відсутній у 20% хворих.

У пацієнтів, яким проводили електроміографічне обстеження (хворі із III ступенем контрактури), динаміка показників міограми характеризувалась наступними змінами: спостерігалось зменшення максимальної амплітуди електроміографічних потенціалів жувального м'яза в ділянці запального процесу в стані спокою у хворих 2 групи на 22,7%, в стані напруження – 30,2%, 3 групи – на 18,4% та 25,7% відповідно в порівнянні з показниками на момент поступлення до лікувального закладу; середньої амплітуди у хворих 2 групи – на 42,5%, в стані напруження – на 32,5%, 3 групи – на 35,5% та 27,2%; та середньої частоти – у хворих 2 групи на 31,4%, в стані напруження – на 21,2%, 3 групи – на 26,8% та 17,5% відповідно (рис. 7, 8).

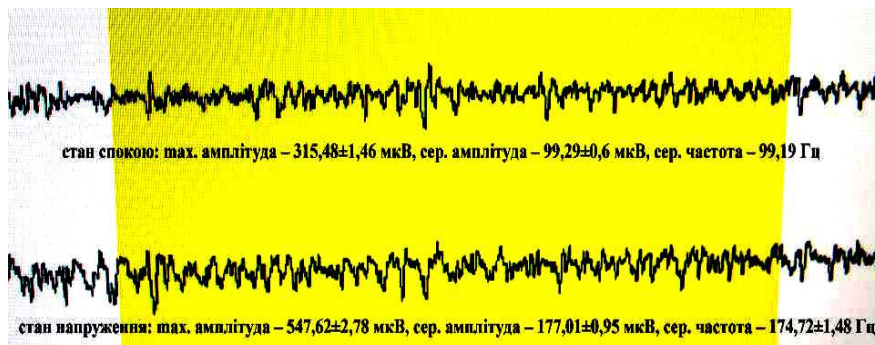


Рис. 7. Електроміограма жувального м'яза в ділянці запального процесу в стані спокою та напруження у хворих 2 групи на 5 добу спостереження.

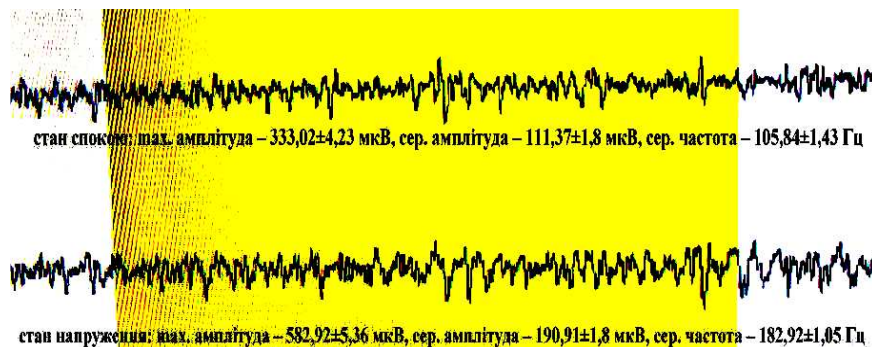


Рис. 8. Електроміограма жувального м'яза в ділянці запального процесу в стані спокою та напруження у хворих 3 групи на 5 добу спостереження

На 5 добу спостереження у хворих 4 групи спостерігалась виражена позитивна динаміка загального та місцевого стану. Скарги на загальну слабкість були відсутні у 44% пацієнтів, скарги на біль у м'язах – у 84 %, у решти пацієнтів суб'єктивні показники загального стану хворих були незначно виражені. Нормалізація температури тіла відзначалась у 80% хворих, у 20% температура була субфебрильною. В усіх пацієнтів 4 групи спостерігалась нормалізація ЧСС. У 60% хворих больові відчуття в ділянці рани були відсутні, у 36% – незначно виражені. Скарги на незначне утруднення відкривання порожнини рота були відсутні у 36% хворих. Ексудація з ран була відсутня у 28% пацієнтів, у решти хворих виділення із ран було незначним. У 60% хворих від-

значено наявність інтенсивно вираженої грануляційної тканини. Запальна контрактура нижньої щелепи I ступеня спостерігалась у 68% хворих; у 32% хворих відзначено відкривання порожнини рота в повному об'ємі.

При електроміографічному обстеженні спостерігалось значне зменшення максимальної амплітуди електроміографічних потенціалів жувального м'яза в ділянці запального процесу в стані спокою на 68,6 %, в стані напруження – 71,7% в порівнянні із показниками на момент поступлення до лікувального закладу; середньої амплітуди – на 61,6% та 54,8% відповідно, та середньої частоти – на 59,8% та 66,4% відповідно (рис. 9).

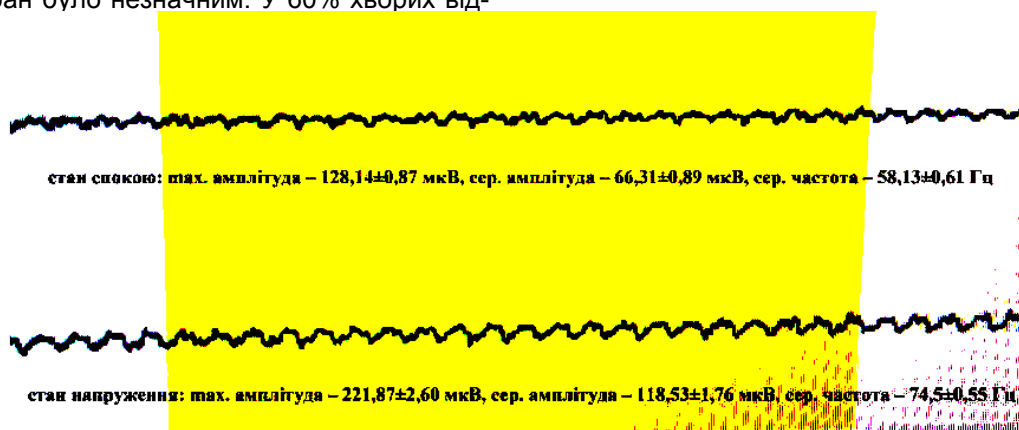


Рис. 9. Електроміограма жувального м'яза в ділянці запального процесу в стані спокою та напруження у хворих 4 групи на 5 добу спостереження.

При оцінці досліджуваного симптомокомплексу в балах у пацієнтів 1 групи загальний рівень балів становив 1,22±0,07 балів, 2 групи – 0,75±0,067, 3 групи – 0,73±0,06, 4 групи – 0,38±0,028 балів.

При дослідженні лабораторних показників крові у пацієнтів 1 групи рівень загальної кількості лейкоцитів був достовірно нижчим ($p < 0,01$) на 34,6 %, 2 групи – на 58,4 %, 3 – на 52,1 %, 4 – на 66% в порівнянні з показниками крові до операційного втручання (рис. 3). Відзначено достовірне ($p < 0,01$) зниження рівня ШОЕ у пацієнтів 1 групи на 39,5 %; 2 групи – на 58,9 %; 3 групи – на 58,2 %; 4 групи – на 63,2% в порівнянні з показниками до операційного втручання (рис. 4). Показник ЛІІІ у хворих 1 групи на 5 добу після операційного періоду становив 1,84 ум. од., 2 групи – 1,07 ум. од., 3 групи – 1,30 ум. од., 4 – групи – 0,76 ум. од. (рис. 5).

Висновки

Оцінка показників гомеостазу свідчила про позитивну динаміку перебігу захворювання в пацієнтів усіх груп. Проте лише в групі хворих, котрим в комплексному лікуванні поєднано застосовували інфузійні препарати «Реосорбілакт» і «Ксилат» з їх одночасним внутрішньотканинним електрофорезом, рівень лейкоцитів крові та показник ЛІІІ на даному етапі дослідження відпові-

дав рівню показників здорових людей.

Застосування запропонованого лікування сприяло корекції суб'єктивних та об'єктивних показників загального та місцевого стану хворих у більш ранні терміни післяопераційного періоду, швидкій нормалізації гематологічних показників, активізуванню репаративних процесів в післяопераційній рані, сприяло купіюванню симптомів ендогенної інтоксикації.

Перспективи подальших досліджень

В подальшому планується впровадити в клінічну практику при комплексному лікуванні хворих на розлиті флегмони ЩЛД сучасних інфузійних засобів поліфункціональної дії на основі сорбітолу та ксилітолу.

Література

1. Безруков С. Г. Оценка влияния активного дренирования послеоперационных ран мягких тканей челюстно-лицевой области на показатели локальной термометрии и реографии / С. Г. Безруков, Р. Ю. Зайтова // Вісник стоматології. – 2009. – № 1. – С. 64–69.
2. Кравець О. В. Досвід діагностики та лікування флегмон шиї / О. В. Кравець // Вісник Сумського державного університету. Серія Медицина. – 2012. – № 2. – С. 68-72.
3. Морозова М. Н. Оценка тяжести состояния пациентов с одонтогенными флегмонами челюстно-лицевой области и прогнозирование их течения / М. Н. Морозова, В. А. Красников, В. Г. Выборный // Вісник стоматології. – 2009. – № 2. – С. 64–69.
4. Сніжко С. С. Хірургічне лікування хворих із флегмонами шиї / С. С. Сніжко // Галицький лікарський вісник. – 2012. – Т. 19, № 2. – С. 118-120.

5. Dai X. Clinical analysis of 62 cases with maxillofacial and deep neck of space infection / X. Dai, X. He, C. Ming // Lin. Chung. Er. Bi. Yan Hou Tou Jing. Wai. Ke. Za. Zhi. – 2015. - № 29 (7). - P. 654-656.
6. Rao D. Comparison of maxillofacial space infection in diabetic and nondiabetic patients / D. Rao, A. Desai, R. Kulkarni [et al.] // Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod. - 2010. - № 110 (4). - P. 7-12.
3. Morozova M. N. Ocenka tjazhesti sostojanija pacientov s odontogennymi flegmonami cheljustno-licevoj oblasti i prognozirovanie ih techenija / M. N. Morozova, V. A. Krasnikov, V. G. Vybornyj // Visnik stomatologii. – 2009. – № 2. – S. 64–69.
4. Snizhko S. S. Hirurgichne likuvannja hvorih iz flegmonami shii / S. S. Snizhko // Galic'kij likars'kij visnik. - 2012. – T. 19, № 2. - S. 118-120.
5. Dai X. Clinical analysis of 62 cases with maxillofacial and deep neck of space infection / X. Dai, X. He, C. Ming // Lin. Chung. Er. Bi. Yan Hou Tou Jing. Wai. Ke. Za. Zhi. – 2015. - № 29 (7). - P. 654-656.
6. Rao D. Comparison of maxillofacial space infection in diabetic and nondiabetic patients / D. Rao, A. Desai, R. Kulkarni [et al.] // Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod. - 2010. - № 110 (4). - P. 7-12.

References

1. Bezrukov S. G. Ocenka vlijanija aktivnogo drenirovanija posleoperacionnyh ran mjagkih tkanej cheljustno-licevoj oblasti na pokazateli lokal'noj termometrii i reografii / S. G. Bezrukov, R. Ju. Zaitova // Visnik stomatologii. – 2009. – № 1. – S. 64–69.
2. Kravec' O. V. Dosvid diagnostiki ta likuvannja flegmon shii / O. V. Kravec' // Visnik Sums'kogo derzhavnogo universitetu. Serija Medicina. - 2012. - № 2. - S. 68-72.

Реферат

КЛИНИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ПРЕПАРАТОВ НА ОСНОВЕ СОРБИТОЛА И КСИЛИТОЛА В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ С ФЛЕГМОНАМИ ЧЕЛЮСТНО-ЛИЦЕВОЙ ОБЛАСТИ

Медвидь Ю.О.

Ключевые слова: флегмоны ЧЛО, диагностика, дезинтоксикационная терапия.

Несмотря на постоянное совершенствование методов диагностики и лечения, количество больных с одонтогенными флегмонами по сообщениям разных авторов составляет от 40% до 83% стоматологических больных хирургического профиля. Поэтому актуальным на сегодня остается поиск новых резервов повышения эффективности лечения больных с указанной патологией. С этой целью было проведено клиническое исследование 100 больных с разлитыми флегмонами ЧЛО в комплексной медикаментозной терапии которых применяли препараты на основе сорбитола и ксилитола с одновременным проведением внутритканевого электрофореза, при этом оценивали субъективный и объективный общий и местный статус пациентов в день оперативного вмешательства и на 1, 3, 5 сутки послеоперационного периода. Результаты проведенного исследования свидетельствуют о том, что применение в комплексной терапии больных с разлитыми флегмонами ЧЛО препаратов полифункционального действия - «Реосорбилакт» и «Ксилат» по предложенной методике обеспечивает выраженную положительную динамику общего и местного состояния (показатель исследуемого симптомокомплекса в баллах на момент госпитализации составил 2,41 балла, на 5 сутки наблюдения у больных с применением предложенного метода лечения - 0,38 балла, у больных других групп - 1,22; 0,75; 0,73 балла соответственно), быструю нормализацию уровня лейкоцитов крови и показателя ЛИИ, активизирует репаративные процессы в послеоперационной ране, способствует купированию симптомов эндогенной интоксикации.

Summary

CLINICAL EVALUATION OF EFFECTIVENESS PRODUCED BY THERAPY INCLUDING SORBITOL AND XYLITOL IN COMPLEX TREATMENT OF PATIENTS WITH MAXILLOFACIAL PHLEGMONS

Medvid Yu. O.

Key words: maxillofacial phlegmons, diagnosis, detoxification therapy.

Despite the growing improvement of the diagnosis and treatment methods, the number of patients with odontogenic phlegmon varies from 40% to 83% of all surgical dental patients, according to reports of different scientists. The searching for new approaches to increase the effectiveness of treatment of this condition is still urgent nowadays. Our study involved 100 patients with diffuse maxillary-facial phlegmons whose complex therapy included sorbitol and xylitol with intratissual electrophoresis. Subjective, objective, general and local conditions of patients have been estimated both on the day of performing surgery and on the 1st, 3rd and 5th postoperative days. The results of the clinical studies suggest a strong positive dynamics of general and local states (index of symptoms complex at the time of hospitalization was 2,41 points, on the 5th day of observation - 0,38 points in the patients to whom the proposed method of treatment had been applied, 1,22; 0,75; 0,73 points – in the patients of the another groups) proven by the normalization of white blood cells and LII index in short period, accelerated regeneration in postsurgical wounds, decrease of endogenous intoxication symptoms.

УДК: 616.31:616.34-053.2

Мельник В.С., Горзов Л.Ф.

ОЦІНКА СТОМАТОЛОГІЧНОГО СТАТУСУ ДІТЕЙ ІЗ ХВОРОБАМИ ШЛУНКОВО-КИШКОВОГО ТРАКТУ

ДВНЗ «Ужгородський національний університет»

Тканини пародонта тісно пов'язані з різними внутрішніми органами і системами людини, тому дуже часто складність перебігу запалення пародонта стає наслідком захворювання тих чи інших внутрішніх органів. Іноді захворювання пародонта є ранньою клінічною ознакою вісцеральної патології і виникають ще до появи її об'єктивних симптомів, через що хворі в першу чергу звертаються до стоматолога. Метою дослідження була оцінка стоматологічного статусу та біоценозу порожнини рота в дітей із хворобами шлунково-кишкового тракту. Результати дослідження показали потенціювання процесів ушкодження пародонта загальносоматичною патологією, що призводило до погіршення перебігу запалення.

Ключові слова: стоматологічний статус, пародонт, захворювання шлунково-кишкового тракту, біоценоз, діти.

Вступ

Тканини пародонта тісно пов'язані з різними внутрішніми органами і системами людини, тому дуже часто складність перебігу запалення пародонта стає наслідком захворювання тих чи інших внутрішніх органів. Іноді захворювання пародонта є ранньою клінічною ознакою вісцеральної патології і виникають ще до появи її об'єктивних симптомів, через що хворі в першу чергу звертаються до стоматолога. Тому на стоматолога лягає тягар відповідальності за правильну діагностику ранніх проявів соматичних захворювань і проведення обстеження хворих разом із лікарями – педіатрами.

Хвороби шлунково-кишкового тракту (ШКТ) у ряді випадків супроводжуються накопиченням гістаміну в тканинах пародонта, що визначає відповідну клінічну картину [3]. Взаємозв'язок хвороб порожнини рота з порушеннями різних відділів ШКТ зумовлений морфофункціональною єдністю травного апарату [6]. Хронічні хвороби шлунково-кишкового тракту (шлунка, печінки, підшлункової залози) супроводжуються дефіцитом вітамінів, мінеральних речовин, білків і вуглеводів у організмі, що призводить до функціональних і органічних порушень у слизовій оболонці порожнини рота, розвитку запальних і дистрофічних змін у тканинах порожнини рота. Більше того, при деяких запальних захворюваннях шлунково-кишкового тракту змінюється адсорбція кальцію, заліза, що негативно впливає на стан альвеолярного відростка щелеп [4,7].

Багаторічні дослідження свідчать, що поверхневий або зовнішній шар емалі зуба після прорізування має специфічні фізичні властивості, які відрізняють емаль від глибших шарів. Це пов'язано насамперед з особливим хімічним складом поверхневого шару, підвищеним вмістом кальцію, фосфору, фтору [2,5].

Метали (цинк, хром, нікель), наявні в сплавах ортодонтичних конструкцій, проковтуються зі слиною і накопичуються в шлунку, слизовій оболонці ШКТ, потрапляють у печінку, викликаючи хронічну інтоксикацію. При цьому в шлунковому соку підвищується вміст марганцю, нікелю, свинцю, в сечі - заліза, міді. Відома також ушкоджу-

вальна дія електричного струму на слизову оболонку порожнини рота, яка виникає внаслідок різниці потенціалу металевих протезів і здійснює місцеву ушкоджувальну дію.

Виявлено високу поширеність (94-100%) захворювань тканин пародонта в осіб із хронічними хворобами органів травлення, що пов'язано з порушенням усіх видів обміну [8].

Хвороби верхнього відділу травного тракту (стравохід, шлунок, тонкий кишечник) призводять до виникнення гінгівітів у періоди загострення у вигляді катару ясен. У хворих із хворобами ШКТ слизова оболонка рота перебуває в стані підвищеної уразливості та зниженої резистентності.

Досі питання взаємозв'язку хвороб ШКТ і патології пародонта в дітей до кінця залишаються невирішеними.

Мета дослідження

Оцінка стоматологічного статусу та біоценозу порожнини рота в дітей із хворобами ШКТ.

Матеріали і методи

Стоматологічний стан і стан СОПР вивчали в 55 пацієнтів, які перебували на стаціонарному лікуванні в Ужгородській міській дитячій клінічній лікарні. Для контролю були взяті хворі Університетської стоматологічної клініки УжНУ. Групу дослідження склали 55 пацієнтів дитячого віку з захворюваннями ШКТ (хронічний гастрит, гастродуоденіт). Пацієнтів обстежували за єдиною методикою, що охоплювала загальноприйнятні клінічні дослідження порожнини рота. Стан слизової оболонки порожнини рота, язика і червоної облямівки губ оцінювали візуально. Усі хворі забезпечені зубними щітками і регулярно проводять чищення зубів та порожнини рота відповідно до режиму дня і відпочинку.

Під час обстеження використовували індекси КПВ+кп, КПВ та поширеність карієсу (вікові групи за рекомендацією ВООЗ). Для верифікації діагнозу використовували мікробіологічне дослідження зіскрібка з ураженої ділянки слизової оболонки і пародонта. Для визначення потреби обстежуваних пацієнтів у пародонтологічному лікуванні застосовували індекс СРІ. У всіх паціє-

нтів оцінювали гігієнічний стан порожнини рота за допомогою індексу Гріна–Верміліона [1,9].

Результати та обговорення

Серед обстежених пацієнтів було зареєстровано 22 дівчат і 33 хлопців віком від 12 до 15 років. За діагнозами пацієнти були розподілені таким чином: хронічний гастрит (61,8%), хронічний гастродуоденіт (38,2%). Серед обстежених хворих: дітей 12 років - 29 (52,7%) і 15 років - 26 (47,3%).

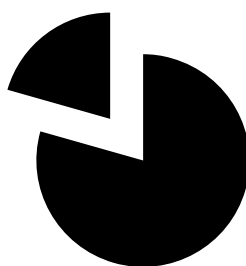
Серед контрольної групи пацієнтів було 18

(68,42%) дівчат і 11 (31,57%) хлопців віком від 12 до 15 років. Дітей 12 років - 15 (51,7%); 15 років - 14 (48,3%). Зі слів батьків, хронічних соматичних хвороб ці діти не мали і на обліку в дільничного терапевта не перебували.

При оцінці стоматологічного статусу контрольної групи виявлено, що значна частина дітей мала добрий рівень гігієни порожнини рота - 79,4%. Задовільна гігієна була в 20,6 % пацієнтів (рис. 1).

Рис.1 Стан гігієни порожнини рота у дітей контрольної групи

■ добра гігієна порожнини рота ■ задовільна гігієна порожнини рота



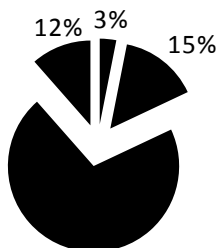
Середнє значення індексу Гріна-Верміліона в контрольній групі склало $0,09 \pm 0,05$ бала. На огляді в пацієнтів із добрим рівнем гігієни виявляли незначне фарбування кутніх зубів у пришийковій ділянці.

При визначенні індексу потреби в лікуванні захворювань тканин пародонта було встановлено, що індекс CPI в середньому по групі склав $0,01 \pm 0,008$ бала, що відповідає здоровому пародонту.

При оцінці стоматологічного статусу в пацієнтів із хворобами ШКТ було виявлено, що значна частина дітей мала недостатню гігієну порожнини рота. Добрий рівень гігієни спостерігався лише в $3,1 \pm 0,7\%$ обстежених пацієнтів. Задовільна гігієна була в $14,9 \pm 3,5\%$ пацієнтів. Більша частина обстежених пацієнтів ($70,5 \pm 5,88\%$) мали незадовільну гігієну порожнини рота. Погану гігієну порожнини рота мали $11,5 \pm 3,2\%$ обстежених пацієнтів (рис. 2).

Рис.2 Дані стану гігієни порожнини рота у дітей із хворобами ШКТ

■ добра гігієна ■ задовільна гігієна
■ незадовільна гігієна ■ погана гігієна



Середнє значення індексу Гріна-Вермільона в групі склало $3,5 \pm 1,33$ бала. На огляді в пацієнтів із задовільним і поганим рівнем гігієни виявлялися м'який зубний наліт і тверді зубні відкладення на фронтальній групі зубів. Локалізація зубного каменю була стандартною - язикові поверхні нижніх фронтальних зубів.

У 23,4% обстежених пацієнтів виявляли гінгівіт. У сімох пацієнтів були виявлені клінічні ознаки катарального гінгівіту - запалення ясенних сосочків і маргінальних ясен, а в однієї пацієнтки - ознаки гіпертрофічного гінгівіту. У всіх пацієнтів виявляли кровоточивість ясенного краю при зондуванні та слабку кровоточивість під час чищення зубів.

При визначенні індексу СРІ потреби в лікуванні захворювань тканин пародонта було встановлено, що пацієнти з хворобами ШКТ складають групу дітей, які потребують поліпшення гігієни. Так, індекс СРІ в середньому по групі склав $1,13 \pm 0,28$ бала, що відповідає таким клінічним проявам: слабка кровоточивість і запалення ясен, багато м'якого зубного нальоту.

Аналізуючи поширеність та інтенсивність карієсу контрольної групи пацієнтів, виявили, що в групі дітей 12 років інтенсивність карієсу зубів становила 6,0, що є високою. Поширеність карієсу - 65,7%. Поширеність карієсу в дитячій контрольній групі, на нашу думку, пов'язана з віковими змінами і частково - з ортодонтичною патологією.

Аналізуючи поширеність та інтенсивність карієсу зубів у 12-річних пацієнтів із хворобами ШКТ, слід зазначити значну поширеність карієсу серед досліджуваних груп. Інтенсивність карієсу перевищує середні значення в Україні. У групі дітей 12 років інтенсивність карієсу становила 6,4, що є високою. Поширеність карієсу в цій групі досягла 72%. Інтенсивність і поширеність карієсу серед 15-річних пацієнтів становила 3,5% і 86,6% відповідно. Проводячи порівняльний аналіз поширеності карієсу серед пацієнтів, слід зазначити, що спостерігається значна його поширеність.

У дітей хронічна соматична патологія в 34,5% випадків супроводжується погіршенням стану мікробіоценозу ротової порожнини (*Candida albicans*, *Staphylococcus haemolyticus*, *Neisseria mucosa*, *Streptococcus mitis*, *Staphylococcus epidermidis*, *Streptococcus pyogenes*). Основними асоціаціями мікроорганізмів у ротовій порожнині без ознак запалення були *Neisseria mucosa* і *Streptococcus mitis* - 7,2%, а також *Neisseria mucosa* і *Staphylococcus epidermidis* - 8%. При дисбіозі в ротовій порожнині без ознак запалення здебільшого висівалися *Candida albicans* - 46%, *Candida albicans* і *Neisseria mucosa* - 26,6%, *Staphylococcus haemolyticus* і *Candida albicans* - 4,33%. При соматичній патології ШКТ: *Streptococcus pyogenes* - 2,17%, *Candida albicans* - 100%. Серед представників кокової флори най-

частіше виявлялися *Staphylococcus epidermidis* - 50%. У контрольній групі пацієнтів у 47,3% висівалися *Candida albicans*, *Veillonella* - 78,9%, *Filamentous Bacteria* - 15,7, *Staph. Epidermidis* - 89,4, *Staph. Aureus* - 57,8.

Висновки

Результати дослідження показали, що найбільш частими мікроорганізмами, які виділяються в дітей із ротової порожнини при запаленні тканин пародонта із соматичною патологією, є *Streptococcus pyogenes*, *Staphylococcus haemolyticus*, *Candida albicans*. Представники родини *Candida* були виділені в 93,3% випадків.

Аналізуючи отримані показники гігієни порожнини рота, можна стверджувати, що ключову роль у стоматологічному статусі відіграє гігієна порожнини рота, але соматичний статус пацієнтів потенціює захворювання тканин пародонта.

Література

1. Бюллетень ВОЗ «Стоматологическое обследование, основные методы». - 3-е изд. - Женева, 1989. - С.21.
2. Борисенко А. В. Захворювання пародонта та їх вплив на загальний стан організму / А. В. Борисенко // Журнал практичного лікаря, - 2005. - № 5. - С. 14-18.
3. Булкина Н.В. Заболевания пародонта при патологии органов пищеварения / Н.В. Булкина, О.Н. Косачев, М.А. Осадчук. - Самара: ООО «Офорт», 2006. - 184 с.
4. Воспалительные заболевания пародонта у пациентов гастроэнтерологического профиля: монография / О.В. Еремин, Н.В. Булкина, И.В. Козлова, Ю.Л. Осипова. - Саратов, 2012. - 211 с.
5. Григорьян А.С. Микроорганизмы в заболеваниях пародонта: экология, патогенез, диагностика / А.С. Григорьян, С.Ю. Рахметова, Н.В. Зырянова. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. - 56 с.
6. Казакова Р.В. Взаемозв'язок запальних захворювань пародонта і патології органів травлення у дітей і підлітків/ Р.В. Казакова, В.С. Мельник // Науковий вісник Ужгородського університету», серія «Медицина». - 2013. - Вип. 2(47). - С.150-154.
7. Леонтьев В.К. Микрофлора полости рта / В.К. Леонтьев, В.Ф. Воронин, В.Т. Шестаков // - Москва, 2000. - 21 с.
8. Hugoson A. Has the prevalence of periodontitis changed during the last 30 years? / A. Hugoson, O. Norderyd // J Clin Periodontol. - 2008. - 35(Suppl 8):338-45.
9. Loe H. Oral hygiene in the prevention of caries and periodontal disease. / H. Loe // Int. Dent. J. - 2000. - 50(3). - P. 129-139.

References

1. Bjuulleten' VOZ «Stomatologicheskoe obsledovanie, osnovnyye metody». - 3-e izd. - Zheneva, 1989. - S.21.
2. Borisenko A. V. Zahvoruvannja parodonta ta ih vpliv na zagal'nij stan organizmu / A. V. Borisenko // Zhurnal praktichnogo likarja, - 2005. - № 5. - S. 14-18.
3. Bulkina N.V. Zabolevanija parodonta pri patologii organov pishhevarenija / N.V. Bulkina, O.N. Kosachev, M.A. Osadchuk. - Samara: OOO «Ofort», 2006. - 184 s.
4. Vospalitel'nye zabolevanija parodonta u pacientov gastrojenterol'gicheskogo profilja: monografija / O.V. Eremin, N.V. Bulkina, I.V. Kozlova, Ju.L. Osipova. - Saratov, 2012. - 211s.
5. Grigor'jan A.C. Mikroorganizmy v zabolevanijah parodonta: jekologija, patogenez, diagnostika / A.C. Grigor'jan, S.Ju. Rahmetova, N.V. Zyrjanova. - M.: GJeOTAR-Media, 2007. - 56 с.
6. Kazakova R.V. Vzaemozv'jazok zapal'nih zahvorjuvan' parodonta i patologii organiv travlennja u ditej i pidlitkiv/ R.V. Kazakova, V.S. Mel'nik // Naukovij visnik Uzhgorod'skogo universitetu», serija «Medicina». - 2013. - Vip. 2(47). - S.150-154.
7. Leont'ev V.K. Mikroflora polosti rta / V.K. Leont'ev, V.F. Voronin, V.T. Shestakov // - Moskva, 2000. - 21 s.
8. Hugoson A. Has the prevalence of periodontitis changed during the last 30 years? / A. Hugoson, O. Norderyd // J Clin Periodontol. - 2008. - 35(Suppl 8):338-45.
9. Loe H. Oral hygiene in the prevention of caries and periodontal disease. / H. Loe // Int. Dent. J. - 2000. - 50(3). - P. 129-139.

Реферат

ОЦЕНКА СТОМАТОЛОГИЧЕСКОГО СТАТУСА ДЕТЕЙ С БОЛЕЗНЯМИ ЖКТ

Мельник В.С., Горзов Н.Ф.

Ключевые слова: стоматологический статус, пародонт, заболевания желудочно-кишечного тракта, биоценоз, дети.

Ткани пародонта тесно связаны с различными внутренними органами и системами человека, поэтому очень часто сложность течения воспаления пародонта становится следствием заболевания тех или иных внутренних органов. Иногда заболевание пародонта является ранним клиническим признаком висцеральной патологии и возникают еще до появления ее объективных симптомов, из-за чего больные в первую очередь обращаются к стоматологу. Целью исследования была оценка стоматологического статуса и биоценоза полости рта у детей с болезнями желудочно-кишечного тракта. Результаты исследования показали потенцирование процессов повреждения пародонта общесоматической патологией, приводило к ухудшению течения воспаления.

Summary

EVALUATION OF DENTAL STATUS IN CHILDREN WITH DISEASES OF GASTROINTESTINAL TRACT

Melnyk V.S., Horzov L.F.

Key words: dental status, periodontitis, gastro-intestinal diseases.

The aim of the study is to evaluate dental status and to find out whether there is correlation between oral diseases in children and conditions of gastrointestinal tract.

Materials and methods. Dental status was studied in 55 patients who were hospitalized at Uzhhorod City Pediatric Hospital. Control group was made up of patients from UzhNU University dental clinic. Our study involved 55 pediatric patients with gastrointestinal diseases. Patients were examined by the same methods, which generally covered the clinical trials of the oral cavity. Condition of the oral mucosa, tongue and red border of lips were evaluated visually.

To verify the diagnosis we base on microbiological studies of material scraped off the affected area of the mucosa and periodontal tissues. Oral hygienic condition of all patients was evaluated by means of Green-Vermilion index.

The patients including 22 girls and 33 boys aged 12 – 15 were divided into two groups: the group with chronic gastritis (61.8%), and the group with chronic gastroduodenitis (38.2%). The age distribution was the following: 12 year children – 29 (52.7%) and 15 year children – 26 (47.3%).

The control group of patients included 18 girls (68.42%) and 11 boys (31.57%) aged 12 to 15 years. Significant portion of the children (79.4%) demonstrated appropriate level of oral hygiene. Satisfactory hygiene was observed in 20.6% of the patients.

The average of Green-Vermilion index in the control group was $0,09 \pm 0,05$ points. Average CPI index for the group was $0,01 \pm 0,008$ points, which corresponded to healthy periodontal tissue.

The assessment of dental status of the patients with gastrointestinal diseases demonstrated that a large part of children had insufficient oral hygiene. Good hygiene was observed only in $3,1 \pm 0,7\%$ of the patients. Satisfactory hygiene was $14,9 \pm 3,5\%$ of patients. Most of the surveyed patients ($70,5 \pm 5,88\%$) had unsatisfactory oral hygiene. Poor oral hygiene was observed in $11,5 \pm 3,2\%$ of the surveyed patients.

The average Green-Vermilion index in the group was $3,5 \pm 1,33$ points.

The assessment of CPI index demonstrated the patients with gastrointestinal diseases formed a group of children who needed better hygiene. Thus, an average CPI index for the group was $1,13 \pm 0,28$ points, that was accompanied with the following clinical manifestations: slight bleeding and gingivitis, soft plaque.

Analysis the prevalence and intensity of dental caries in 12-year-old patients with gastrointestinal diseases showed a high prevalence of caries among the studied groups. The intensity of decay was above average in Ukraine. In the group of 12 year old children caries intensity was 6.4, which is high. The prevalence of caries in this group reached 72%. The intensity and incidence of tooth decay among 15-year-old patient was 3.5 and 86.6% respectively. Comparative analysis of caries prevalence among the patients pointed out its significant prevalence.

Chronic somatic pathology in 34.5% of cases was accompanied with deterioration of oral microbiota.

Conclusions. The results showed the most frequent pathogens in children with oral inflammation in the periodontal tissues of somatic pathology were *Streptococcus pyogenes*, *Staphylococcus haemolyticus*, and *Candida albicans*. Representatives of the family of *Candida* were isolated in 93.3% of cases. Studying the performance of oral hygiene, it can be argued that dental status and oral hygiene play key role, but somatic status of patients potentiates the diseases of periodontal tissues.

УДК 616-071+616.31+613.95+574.2

Октисюк Ю.В., Рожко М.М.

ДОСЛІДЖЕННЯ БІОФІЗИЧНИХ ПОКАЗНИКІВ РОТОВОЇ РІДИНИ ДІТЕЙ ХВОРИХ НА КАРІЄС ЗУБІВ, ЩО ПРОЖИВАЮТЬ У РІЗНИХ КЛІМАТО-ГЕОГРАФІЧНИХ ЗОНАХ ІВАНО-ФРАНКІВСЬКОЇ ОБЛАСТІ

Івано-Франківський національний медичний університет

У статті наведені результати вивчення біофізичних параметрів ротової рідини 12 річних дітей із різним ступенем активності каріозного процесу, що проживають в рівнинній передгірській та гірській клімато-географічних зонах Івано-Франківської області. Встановлено, що швидкість саливації була максимальною в карієсрезистентних осіб та становила $(0,47 \pm 0,02)$ мл/хв. у рівнинній, $(0,48 \pm 0,03)$ мл/хв. у передгірській та $(0,46 \pm 0,03)$ мл/хв. – у гірській зонах, що відповідало нормальному рівню секреції. У дітей із декомпенсованим ступенем перебігу карієсу спостерігалось достовірне зниження величини даного показника в середньому в 1,7 раза у порівнянні з здоровими ($p < 0,05$). Мінімальні показники біофізичного тесту карієсогенності ротової рідини фіксувалися в дітей із декомпенсованою формою карієсу зубів та були на 19% нижчими відносно даних дітей з інтактними зубними рядами ($p < 0,05$). Достовірних відмінностей між показниками швидкості саливації та змочувальної здатності ротової рідини у дітей різних клімато-географічних зон не встановлено.

Ключові слова: діти, ротова рідина, карієс зубів, клімато-географічні зони.

Робота є самостійним фрагментом науково-дослідної роботи кафедри дитячої стоматології ІФНМУ «Медико-біологічна адаптація дітей зі стоматологічною патологією в сучасних екологічних умовах», № державної реєстрації 0108U010993.

Вступ

Ключова роль у підтриманні гомеостазу органів ротової порожнини відводиться ротовій рідині. Виконуючи мінералізуючу, захисну, очисну функції, слина створює оптимальне середовище для функціонування твердих тканин зубів [1]. Велике прогностичне значення у виникненні каріозних уражень відводиться швидкості слиновиділення. При гіперсаливації знижуються буферні властивості слини за рахунок зменшення концентрації іонів HCO_3^- зменшується концентрація кальцію і фосфатів, що веде до зниження рН та збільшення кількості лактобактерій [4, 5]. У дітей з гіпосаливацією зростає швидкість демінералізації поверхні зуба. Механізм цього процесу полягає в порушенні очищення ротової порожнини, створення умов для збільшення числа карієсогенної мікрофлори в зубному нальоті й утворенні органічних кислот [9]. Вивчення біофізичних параметрів ротової рідини у дітей є важливою складовою у донозологічній діагностиці даного захворювання.

Мета дослідження

Мета дослідження - вивчити швидкість слиновиділення, змочувальну здатність та кислотність ротової рідини у дітей хворих на карієс зубів, що проживають у різних клімато-географічних зонах Івано-Франківської області.

Об'єкт і методи дослідження

Проведено стоматологічне обстеження 188 дітей віком 12 років хворих на карієс зубів, без загальносоматичної патології, що проживали в різних клімато-географічних зонах. Із них 69 школярів мешкали у рівнинній, 66 – у передгірській та 53 – у гірській зонах Івано-Франківської області. Контрольну групу складало 46 дітей цього ж віку з інтактними зубними рядами. Визначення стоматологічного статусу дітей здійснювали за методикою ВООЗ [7]. Отримані ре-

зультати фіксувалися в спеціально розроблених картах обстеження. Оцінювали поширеність та інтенсивність карієсу зубів у відсотках, стан твердих тканин за допомогою індексу КПВ та його складових компонентів. Активність карієсу зубів визначали за методикою Т.Ф. Виноградової [2]. Забір ротової рідини у дітей здійснювали вранці натще, без стимуляції, шляхом її спльовування в мірні стерильні ємності протягом 5 хв. Швидкість саливації визначали за формулою:

$ШС = V/t$, де ШС – швидкість саливації, мл/хв., V – об'єм слини, мл, T – час забору слини, хв. Інтерпретацію отриманих результатів здійснювали наступним чином:

0,03–0,3 мл/хв. – гіпосекреція; 0,31–0,6 мл/хв. – нормальна секреція; більше 0,61 мл/хв. – гіперсекреція [6].

Визначення показників змочувальної здатності ротової рідини проводили за допомогою біофізичного тесту карієсогенності слини (БФТКС) за методикою А.І. Мельника (1991). Тест проводили наступним чином: на індикаторній смужці попередньо на відстані 1 мм від її вільного краю наносили відмітку. Після цього стрічку індикаторного паперу у вертикальному положенні занурювали в свіжозібрану ротову рідину до відмітки, а через 2 хв. відмічали висоту підйому лінії змочування та колір змоченої частини смужки. Для роботи використовували індикаторний папір фірми НПО «Біохімреактив».

Вимірювання рН ротової рідини додатково проводили за допомогою тест-смужок "Решапон 4-9" виробництва "Macherey Nagel" із кроком виміру 0,5. Статистичну обробку отриманих даних проводили за допомогою персонального комп'ютера та прикладних програм "Microsoft Excel" і "Statistica 6". Результати представлені у вигляді середнього арифметичного (M) та його похибки (m). Достовірність різниці між групами обчислена за критерієм Стьюдента.

Результати досліджень та їх обговорення

Аналіз результатів досліджень свідчить, що частка дітей із компенсованим ступенем активності карієсу була домінуючою у рівнинній та пе-

редгірській зонах та складала 33,33% і 42,42% відповідно. У гірській зоні відсоток дітей із субкомпенсованою формою каріозного процесу виявився найбільшим та становив 38,1%. (табл. 1).

Таблиця 1
Розподіл обстежених дітей за ступенем активності карієсу зубів і місцем проживання, абс./%

Ступінь активності карієсу	Рівнинна зона		Передгірська зона		Гірська зона	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
I	35	33,33	28	42,42	21	33,33
II	24	22,86	22	33,33	24	38,10
III	10	9,52	10	15,15	14	22,22
Здорові	36	34,29	6	9,09	4	6,35
Разом	105	100	66	100	63	100

Згідно з отриманими результатами дослідження середні значення показників ШС у групі дітей із рівнинної та передгірської зон склали (0,39±0,01) мл/хв., у дітей гірської зони – (0,38±0,01) мл/хв. та достовірно не відрізнялися

між собою (p>0,05) (табл. 2).

Аналіз даних ШС свідчить про зменшення величини даного показника зі зростанням ступеня активності каріозного процесу в дітей усіх клімато-географічних зон.

Таблиця 2
Швидкість саливації в обстежених дітей із різним ступенем активності карієсу зубів, мл/хв

Ступінь активності карієсу зубів	Рівнинна зона	Передгірська зона	Гірська зона
Здорові	0,47±0,02	0,48±0,03	0,46±0,03
I	0,44±0,03	0,45±0,02	0,43±0,03
II	0,38±0,02*	0,36±0,02*	0,37±0,02*
III	0,28±0,02*	0,27±0,02*	0,25±0,03*
Середнє	0,39±0,01	0,39±0,01	0,38±0,01

Примітка: * - різниця між показниками дітей із різним ступенем активності карієсу та здоровими вірогідна (p<0,05).

Найвищі значення швидкості секреції ротової рідини були зафіксовані в групах здорових дітей і становили (0,47±0,02) мл/хв. у школярів рівнинної, (0,48±0,03) мл/хв. – передгірської та (0,46±0,01) мл/хв. – у дітей гірської зони. У дітей із декомпенсованим ступенем перебігу карієсу ШС була достовірно нижчою (p<0,05) у порівнянні з дітьми вільними від карієсу зубів і складала в рівнинній зоні (0,28±0,01) мл/хв., у передгірській – (0,27±0,02) мл/хв., у гірській зоні – (0,25±0,01) мл/хв., що відповідало рівню гіпосаливації. Найвність зворотного кореляційного зв'язку між ШС та інтенсивністю каріозного ура-

ження простежується також у роботах інших науковців [5, 10].

Реологічні властивості ротової рідини оцінювали також за показником змочувальної здатності величина якого є обернено пропорційною до рівня в'язкості. Аналіз результатів дослідження свідчить, що змочувальна здатність ротової рідини дітей, що проживають у рівнинній зоні становить у середньому (14,26±0,37) мм/2 хв. та є вищою за аналогічні показники дітей гірської – (13,94±0,51) мм/2 хв. та передгірської зони – (13,55±0,56) мм/2 хв., проте ця різниця виявилася не достовірною (p>0,05) (рис. 1).

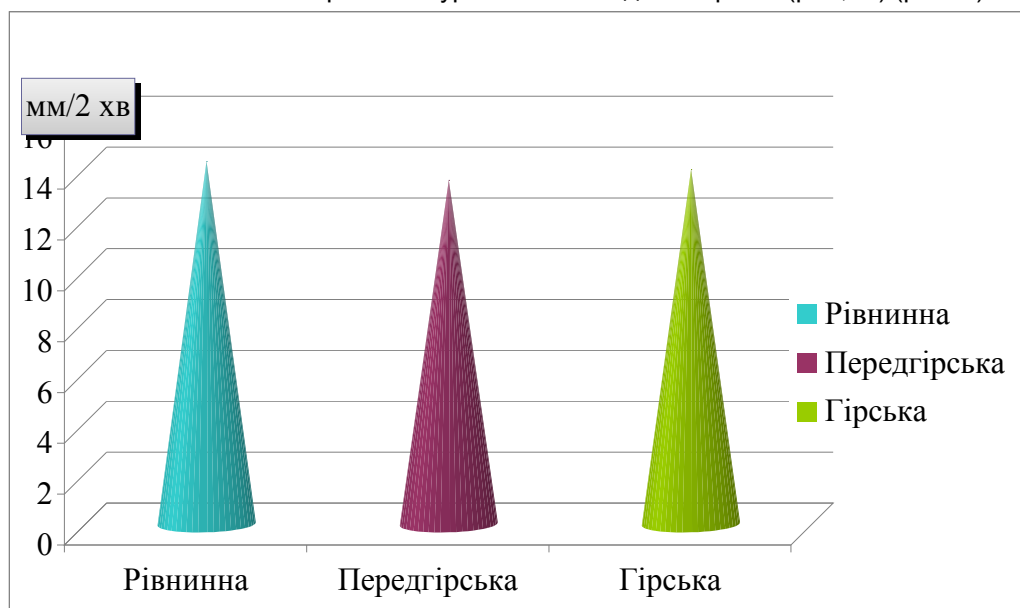


Рис. 1. Змочувальна здатність ротової рідини дітей різних клімато- географічних зон.

Зіставлення показників змочувальної здатності ротової рідини в дітей із різною активністю карієсу демонструє достовірне ($p < 0,05$) збільшення показників в'язкості ротової рідини в дітей зі зростанням ступеня активності карієсу зубів (табл. 3). Як свідчать наведені дані, змочувальна здатність ротової рідини в дітей рівнинної зони з декомпенсованою формою каріозного процесу становила ($12,88 \pm 0,69$) мм/2 хв. та була на

18,64 % нижчою, ніж у дітей цієї ж зони з інтактними зубами – ($15,83 \pm 0,27$) мм/2 хв. ($p < 0,05$).

Найнижчі показники змочувальної здатності ротової рідини серед обстежених дітей були зафіксовані в дітей передгірської зони з високим ступенем активності карієсу та складала ($12,13 \pm 0,93$) мм/2 хв., що в 1,3 раза нижче від аналогічних даних у здорових дітей ($15,24 \pm 0,44$) мм/2 хв. ($p < 0,05$).

Таблиця 3
Змочувальна здатність ротової рідини в обстежених дітей із різним ступенем активності карієсу зубів (мм/2 хв.)

Ступінь активності карієсу зубів	Рівнинна зона	Передгірська зона	Гірська зона
I	$15,43 \pm 0,53$	$14,09 \pm 0,62$	$14,83 \pm 0,74$
II	$13,29 \pm 0,35^*$	$12,75 \pm 0,67$	$13,30 \pm 0,83$
III	$12,88 \pm 0,69^*$	$12,13 \pm 0,93^*$	$12,50 \pm 0,87^*$
Здорові	$15,83 \pm 0,27$	$15,24 \pm 0,44$	$15,35 \pm 0,63$

Примітка: * - різниця між показниками дітей із різним ступенем активності карієсу та здоровими вірогідна ($p < 0,05$).

Змочувальна здатність ротової рідини в здорових дітей гірської зони становила ($15,35 \pm 0,63$) мм/2 хв. та була на 18,57% вищою за показники дітей із декомпенсованим ступенем перебігу каріозного процесу, що складала ($12,50 \pm 0,87$) мм/2 хв. ($p < 0,05$). Отримані результати дослідження, щодо зростання в'язкості ротової рідини з ростом каріозного процесу, збігаються з літературними даними [3, 8].

передгірської зони зі значенням ($6,79 \pm 0,03$) та гірської зони – ($6,77 \pm 0,04$) ($p < 0,05$) (табл. 4).

Дослідження виявило наявність достовірного зміщення реакції ротової рідини дітей у кислую сторону зі зростанням ступеня активності карієсу зубів. Найменше значення рН ротової рідини було виявлено в групі дітей із декомпенсованою формою каріозного процесу і становило в рівнинній зоні ($6,52 \pm 0,07$), у передгірській – ($6,55 \pm 0,09$) та в гірській – ($6,53 \pm 0,03$). У школярів рівнинної зони, вільних від карієсу зубів, значення рН-метрії становило ($7,09 \pm 0,08$), передгірської – ($7,01 \pm 0,06$) та гірської – ($7,05 \pm 0,09$), що відповідно на 8,04 %, 6,27 % та 7,38 % вище показників дітей із декомпенсованим перебігом карієсу зубів ($p < 0,05$).

Важливу роль у процесах де- та ремінералізації твердих тканин належить рН ротової рідини, що визначає ступінь пересичення останньої іонами кальцію та фосфору. Аналіз результатів дослідження свідчить, що кислотність ротової рідини школярів, що проживають у рівнинній зоні в середньому складала ($6,93 \pm 0,05$) та була достовірно вищою за аналогічний показник дітей

Таблиця 4
рН ротової рідини в обстежених дітей із різним ступенем активності карієсу зубів ($M \pm m$)

Ступінь активності карієсу зубів	Рівнинна зона	Передгірська зона	Гірська зона
I	$7,06 \pm 0,09$	$6,87 \pm 0,05$	$6,98 \pm 0,09$
II	$6,75 \pm 0,07^*$	$6,75 \pm 0,09^*$	$6,6 \pm 0,05^*$
III	$6,52 \pm 0,07^*$	$6,55 \pm 0,09^*$	$6,53 \pm 0,03^*$
Здорові	$7,09 \pm 0,08$	$7,01 \pm 0,06$	$7,05 \pm 0,09$
Середнє	$6,93 \pm 0,04$	$6,79 \pm 0,03^*$	$6,77 \pm 0,04^{\Delta}$

Примітка: 1. * - різниця між показниками дітей із різним ступенем активності карієсу

та здоровими в межах зони вірогідна ($p < 0,05$).

2. ° - різниця між середніми показниками рівнинної і передгірської зон вірогідна ($p < 0,05$).

3. Δ - різниця між середніми показниками рівнинної і гірської зон вірогідна ($p < 0,05$).

Висновки

1. Аналіз результатів вивчення реологічних властивостей ротової рідини дітей свідчить про відсутність достовірної різниці між ШС дітей різних клімато-географічних зон. Натомість, величина даного параметру в дітей із декомпенсованим перебігом карієсу у порівнянні зі здоровими була в 1,7 разу нижчою ($p < 0,05$).

показника становило ($6,77 \pm 0,05$) і було достовірно нижчим по відношенню до дітей рівнинної зони, в яких концентрація водневих іонів складала ($6,93 \pm 0,04$).

Перспективи подальших досліджень

Отримані результати дослідження будуть використані для визначення прогностичних критеріїв для донозологічної діагностики каріозного процесу у дітей з метою оптимального вибору профілактичних заходів.

2. Рівень змочувальної здатності ротової рідини школярів усіх клімато-географічних зон із високим ступенем ураження карієсом зубів був у середньому на 20% нижчим, ніж у дітей групи контролю ($p < 0,05$).

Література

3. Найбільш істотне зміщення рН ротової рідини в кислую сторону було виявлено в дітей гірської місцевості, в яких середнє значення цього

1. Боровский Е.В. Биология полости рта / Е.В. Боровский, В.К. Леонтьев. – М. : Медицина, 1991. – 304 с.
2. Иванов В. С. Карта стоматологического обследования ребенка для эпидемиологических исследований / В. С. Иванов, О. В. Денга, Л. А. Хоменко // Вісник стоматології. – 2002. – № 4. – С. 53 – 66.

3. Иощенко Е. С. Прогнозирование и индивидуальная профилактика кариеса зубов у детей / Е. С. Иощенко, Е. С. Бимбас, С. Н. Козлова // Проблемы стоматологии. – 2010. – № 5. – С. 42–46.
4. Кіндрат Г. В. Патогенетичні механізми каріозної хвороби у дітей / Г. В. Кіндрат // Галицький лікарський вісник. – 2011. – Т. 18, № 3. – С. 122–124.
5. Кравченко Л. С. Изменение саливации и свойств ротовой жидкости у детей при кариесе зубов / Л. С. Кравченко, А. А. Бас, Н. А. Ивченко // Одеський медичний журнал. – 2007. – № 1. – С. 47–49.
6. Носков В. Б. Слюна в клинической лабораторной диагностике (обзор литературы) / В. Б. Носков // Клиническая лабораторная диагностика. – 2008. – № 6. – С. 14–17.
7. Стоматологическое обследование. Основные методы. – 4-е изд. – ВОЗ. – Женева, 1997. – 76 с.
8. Hurlbutt M. Dental Caries: A pH-mediated disease / M. Hurlbutt, B. Novy, D. Young // California Dent. Hyg. Assoc. J. – 2010. – Vol. 25, № 1. – P. 9–15.
9. Manna A. Dental caries and associated factors in mothers and their preschool and school children A cross sectional study / A. Manna, A. Carlen, P. Lingstrom // J. Dent. Sci. – 2013. – № 8. – P. 101–108.
10. Salivary characteristics and dental caries: Evidence from general dental practices / J. Cunha-Cruz, J. Scott, M. Rothen [et al.] // J. Am. Dent. Assoc. – 2013. – Vol. 144. – P. 31–40.
2. Ivanov V. S. Karta stomatologicheskogo obsledovaniya rebenka dlja jepidemiologicheskikh issledovanij / V. S. Ivanov, O. V. Den'ga, L. A. Homenko // Visnik stomatologii. – 2002. – № 4. – S. 53–66.
3. Ioshhenko E. S. Prognozirovanie i individual'naja profilaktika kariesa zubov u detej / E. S. Ioshhenko, E. S. Bimbasa, S. N. Kozlova // Problemy stomatologii. – 2010. – № 5. – S. 42–46.
4. Kindrat G. V. Patogenetichni mehanizmi karioznoi hvorobi u ditej / G. V. Kindrat // Galic'kij likars'kij visnik. – 2011. – T. 18, № 3. – S. 122–124.
5. Kravchenko L. S. Izmenenie salivacii i svojstv rotovoj zhidkosti u detej pri kariese zubov / L. S. Kravchenko, A. A. Bas, N. A. Ivchenko // Odes'kij medichnij zhurnal. – 2007. – № 1. – S. 47–49.
6. Noskov V. B. Sljuna v klinicheskoy laboratornoj diagnostike (obzor literatury) / V. B. Noskov // Klinicheskaja laboratornaja diagnostika. – 2008. – № 6. – S. 14–17.
7. Stomatologicheskoe obsledovanie. Osnovnye metody. – 4-e izd. – VOZ. – Zheneva, 1997. – 76 s.
8. Hurlbutt M. Dental Caries: A pH-mediated disease / M. Hurlbutt, B. Novy, D. Young // California Dent. Hyg. Assoc. J. – 2010. – Vol. 25, № 1. – P. 9–15.
9. Manna A. Dental caries and associated factors in mothers and their preschool and school children A cross sectional study / A. Manna, A. Carlen, P. Lingstrom // J. Dent. Sci. – 2013. – № 8. – P. 101–108.
10. Salivary characteristics and dental caries: Evidence from general dental practices / J. Cunha-Cruz, J. Scott, M. Rothen [et al.] // J. Am. Dent. Assoc. – 2013. – Vol. 144. – P. 31–40.

References

1. Borovskij E.V. Biologija polosti rta / E.V. Borovskij, V.K. Leont'ev. – M.: Medicina, 1991. – 304 s.

Реферат

ИССЛЕДОВАНИЕ БИОФИЗИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ РОТОВОЙ ЖИДКОСТИ ДЕТЕЙ БОЛЬНЫХ КАРИЕСОМ ЗУБОВ, ПРОЖИВАЮЩИХ В РАЗНЫХ КЛИМАТО-ГЕОГРАФИЧЕСКИХ ЗОНАХ ИВАНО-ФРАНКОВСКОЙ ОБЛАСТИ

Октисюк Ю.В., Рожко Н.М.

Ключевые слова: дети, ротовая жидкость, кариес зубов, климато-географические зоны.

В статье приведены результаты изучения биофизических параметров ротовой жидкости 12 летних детей с различной степенью активности кариозного процесса, проживающих в равнинной предгорной и горной климато-географических зонах Ивано-Франковской области. Установлено, что скорость слюноотделения была максимальной в кариесрезистентных детей и составила (0,47±0,02) мл / мин. в равнинной, (0,48±0,03) мл / мин. в предгорной и (0,46 ± 0,03) мл / мин. - в горной зонах, что соответствовало нормальному урону секреции. У детей с декомпенсированным течением кариеса наблюдалось достоверное снижение величины данного показателя в среднем в 1,7 раза по сравнению со здоровыми (p<0,05). Минимальные показатели биофизического теста кариесогенности ротовой жидкости фиксировались у детей с декомпенсированной формой кариеса зубов и были на 19% ниже относительно данных детей с интактными зубными рядами (p<0,05). Достоверных различий между показателями скорости слюноотделения и смачивающей способности ротовой жидкости у детей разных климато-географических зон не установлено.

Summary

STUDY OF BIOPHYSICAL INDICATORS OF SALIVA IN CHILDREN WITH DENTAL CARIES WHO ARE RESIDENTS OF DIFFERENT CLIMATE GEOGRAPHICAL ZONES OF IVANO-FRANKIVSK REGION

Oktysiuk Yu.V., Rozhko M.M.

Key words: children, saliva, dental caries, climatic and geographical zones.

Oral fluid plays a key role in maintenance of oral homeostasis. By performing mineralizing, protective, cleansing functions saliva creates an optimum environment for functioning of hard dental teeth. A study of biophysical parameters of oral fluid in children is an important constituent in prenosological diagnostics of this disease.

The purpose of research is to study salivation rate, and acidity of oral fluid in children with dental caries who live in different climatic and geographical zones of Ivano-Frankivsk region.

Dental examination involved 188 children aged 12 who had dental caries but no general pathology and lived in different climatic and geographical zones, 69 schoolchildren lived in the flat area, 66 in the piedmont area and 53 in the mountainous area of the Ivano-Frankivsk region. A control group was made up of 46 children of the same age with intact dentitions. We calculated the percentage of the prevalence and intensity of dental caries, and assessed the state of the hard tissues by the index DMF and its components. Caries activity was determined by T.F. Vynogradova's method. Oral liquid sampling was taking in the morning on an empty stomach, without stimulation, by spitting into the measured sterile containers for 5 minutes. Indicators of oral fluid wettability were defined using the biophysical test of saliva cariogenicity with A.I. Miller's method (1991).

Analysis of findings obtained indicated the proportion of children with the compensated degree of caries activity prevailed in the children residing in flat and piedmont areas, and was 33,33% and 42,42% respectively. In the mountainous area the percentage of children with subcompensated caries was the high and reached 38,1%.

Mean values of salivation rate indices in the children from the flat and the piedmont areas were (0,39±0,01) ml/min., and in the children from the mountainous area those were (0,38±0,01) ml/min, but not significantly different among themselves ($p>0,05$).

The analysis of data of salivation rate testifies a decrease in value of this index with increasing degree of caries intensity in the children of all climatic and geographical zones.

Rheological properties of oral fluid were estimated also after the index of wettability, value of which was inversely proportional to the level of viscosity. Analysis of research findings shows that wettability of oral fluid in children living in flat areas makes up an average (14,26±0,37) mm/2 min. and it is higher than the indices of children from the mountainous areas, (13,94±0,51) mm/2 min., but in the piedmont area it is (13,55±0,56) mm/2 min., but this difference was not reliable ($p>0,05$).

Comparison of wettability indices of oral fluid in children with different caries activity demonstrates the reliable ($p<0,05$) increase of indices of oral fluid viscosity in children with increasing degree of activity of dental caries.

An important role in the de- and remineralisation of hard dental tissues belongs to pH of oral fluid that determines the degree of its enrichment with the ions of calcium and phosphorus. Analysis of research results points out that oral fluid acidity of schoolchildren living in the flat country is (6,93±0,05) and is authentically higher than the same index of children of the piedmont area with the value (6,79±0,03) and the mountainous area – (6,77±0,04) ($p<0,05$).

The research found out the presence of reliable shift of reaction in oral fluid towards the acid side with increasing degree of activity of dental caries. The lowest pH value of oral fluid was found in the group of children with decompensated caries and was registered in the residents of flat area (6,52±0,07), in the piedmont area – (6,55±0,09) and in the mountainous country – (6,53±0,03).

For the schoolchildren from the flat country, free of dental caries, measuring pH-value was (7,09±0,08), from the piedmont area – (7,01±0,06) and from the mountainous country – (7,05±0,09), that accordingly 8,04 %, 6,27 % and 7,38 % higher than indexes of children with decompensated course of dental caries ($p<0,05$).

УДК 616*314+616*311*2+616*716]-004:616*314-88

Петрушанко А.М.

ДИНАМІКА ПОКАЗНИКІВ МІСЦЕВОГО ІМУНІТЕТУ ПОРОЖНИНИ РОТА У ПАЦІЄНТІВ ІЗ ЗАПАЛЕННЯМ ТА РЕЦЕСІЄЮ ЯСЕН НА ТЛІ ОРТОПЕДИЧНОГО ПРОТЕЗУВАННЯ ПІД ДІЄЮ РОЗРОБЛЕНИХ МЕТОДІВ ЛІКУВАННЯ

ПВНЗ «Київський медичний університет УАНМ»

У статті автором наведена динаміка показників місцевого імунітету порожнини рота у пацієнтів із запаленням та рецесією ясен на тлі ортопедичного протезування під дією розроблених методів лікування. На підставі проведених досліджень автором виявлений стимулюючий вплив проведених лікувально-профілактичних заходів на природну антимікробну систему захисту порожнини рота як у пацієнтів основних груп спостереження, так і в групах порівняння. Подібне явище слід розглядати як позитивний процес, що сприяє підвищенню резистентності в порожнині рота під час та після ортопедичного протезування дефектів зубних рядів незалежно від виду незнімних конструкцій.

Ключові слова: динаміка показників локального імунітету, ротова рідина, лізоцим, мукозальний гель, запалення тканин пародонту.

Дана робота є фрагментом НДР «Підвищення ефективності ортопедичного і ортодонтчного лікування хворих з дефектами зубів, зубних рядів, аномаліями та деформаціями зубощелепного апарату», № державної реєстрації 010U011147.

Вступ

Проблема лікування запальних і запально-деструктивних уражень пародонту, незважаючи на значну кількість запропонованих методів лікування, продовжує зберігати свою актуальність [2, 4, 14]. Велика кількість існуючих методів лікування запалення й рецесії ясен свідчить про труднощі лікування цієї патології та недосягнення повного позитивного результату лікування, особливо при довготривалих хронічних формах захворювання [5, 16].

Метою ж лікування є відновлення або збереження функції жування, норм естетики, попередження незворотніх порушень в зубощелепній системі, усунення негативного впливу патологіч-

ного процесу в тканинах пародонту на організм людини в цілому [11]. Ідеальним результатом лікування вважається «нерухомі зуби» та пародонт без явищ запалення. Ще одна важлива мета терапії ураженого пародонта - тривала підтримка досягнутого результату лікування, сприятливого стану пародонта. Цього можна досягти лише в результаті застосування комплексного лікування.

Множинна стійкість патогенних організмів до ліків, засобів стерилізації, дезінфекції, асептики змушує шукати нові принципи боротьби з інфекційними чинниками. Одним із шляхів вирішення означеної проблеми є застосування лікарських засобів, до яких резистентність не розвивається взагалі [12].

Проф. Палій Г.К. і його співробітники [9] дійшли висновку, «що в лікуванні та профілактиці місцевих інфекцій пріоритет слід віддати антисептикам».

В стоматології антисептики використовуються досить активно, що пов'язане з тим, що препаратам цієї групи притаманний досить значний спектр антимікробної дії; до них більш повільно, а ніж до антибіотиків виробляється стійкість; їх побічні ефекти мінімізовані і їх легко можна усунути; вони дуже рідко викликають сенсibiliзацію організму [6].

Ефективність антисептиків визначається такими основними властивостями [9, 13]: вони локалізують збудника в рані; запобігають його розповсюдженню і проникненню в лімфатичне і кровоносне русло; знижують адгезивні властивості мікроорганізмів; пригнічують фактори патогенності бактерій; дають тривалий антимікробний ефект; підсилюють дію антибіотиків.

Антисептичні препарати мають відповідати певним вимогам: це висока антимікробна активність, відсутність органотропності, загальнотоксичної, алергенної, мутагенної, онкогенної, тератогенної, подразнюючої і дисмікробіотичної дії [9, 15].

Є декілька механізмів антимікробної дії антисептиків: деструкція структур (капсули, джгутиків, клітинної стінки, цитоплазматичної мембрани, лізосом, рибосом, нуклеоїдів); окислення антисептиками органічних речовин мікробної клітини; антиметаболічна та антиферментна дія та ін.

Для бактерицидного ефекту потрібна висока біологічна доступність препарату в зонах розвитку інфекційного процесу. Але досягти цього досить важко: більша частина протимікробних засобів нефізіологічна. Мається на увазі їх інтенсивна нейтралізація в системі цитохрома Р-450 та ін. [1]. Інакше кажучи, зустріч з препаратом збудника має вірогідний характер, причому її визначають дуже багато складових.

Останнім часом ширше використовуються так звані йодофори – комплексні сполуки йоду з поверхнево-активною рідиною або розчинними у воді полімерами. Йодофори, зберігаючи високі антисептичні якості йоду, не мають відзначених вище недоліків. Бактерицидна дія йоду у йодофорах пролонгується порівняно з неорганічними його сполуками [7].

Така можливість виходить із наступних міркувань: більша частина відомих на цей час протимікробних препаратів, як мішень, ушкоджують певні біохімічні реакції мікроорганізму [10]. Зрозуміло, що розгалуженість шляхів обміну речовин можуть зробити якийсь обхідний шлях, тобто пристосувати мікроб до дії препарату. Виходячи з цього, було б бажано визначити такий протимікробний засіб, який в якості цієї мішені мав би ті структури, що є у бактерій завжди і які не можуть «шпунтуватися» при їх ушкодженні. В цьому разі пристосування мікроорганізмів стає неможливим в принципі.

Таким препаратом, що нещодавно з'явився на Україні, є йоддіцерин. Препарат «Йоддіцерин» має в своєму складі йод 0,125 г, діметилсульфоксид (ДМСО, діметилсульфоксид) 7,5 г і гліцерин 17,375 г на 25мл препарату.

Головним діючим компонентом комплексного препарату йоддіцерину є катіон йоду. Коли він потрапляє в цитоплазму мікроорганізмів, то взаємодіє з аміногрупами білкових молекул збудників захворювань, денатурує білок, що й спричиняє загибель мікроорганізмів [3]. Але елементарний йод має суттєвий недолік – він, по-перше, подразнює шкіру (з розвитком дерматиту) і, по-друге, реагуючи з поверхневими білками, утворює характерну плівку, що гальмує проникнення біометалоїда в глибокі шари тіла.

Цих недоліків не має катіон йоду [8], що дуже швидко реагує з субстратами як паразита, так і хазяїна.

До йод-катіона не розвивається резистентність, оскільки він ушкоджує в мікробній клітині неспецифічні мішені: ліпіди, полісахариди і білки. Ніякі мутації не можуть забезпечити зникнення або захист цих мішеней.

Препарат йоддіцерин має широкий спектр антимікробної дії відносно стафілококів, стрептококів, менінгококів, гонококів, пневмококів, ешеріхій, шигел, клібсіел, протей, неспорутворюючих анаеробів, віруса герпеса і вітряної віспи, хламідій. Йоддіцерин денатурує складові мембран бактерій, завдяки чому, основними механізмами його дії є:

- а) зниження вмісту макроергів (АТФ, ГТФ та ін.) в сомі паразитів;
- б) порушення процесів трансмембранного транспорту речовин;
- в) порушення процесів рецепції біорегуляторів;
- г) лізис мікроорганізмів.

Дія препарату іде за певними етапами: стабільна сольватація катіона йоду в лікарській формі → активний транспорт йоддіцерину в тканини → десольватація катіона йоду → активна дія на мішені (мікроорганізми і віруси).

Катіони йоду, що вивільнюються в вогнищі гнійної інфекції, забезпечують свою специфічну протимікробну дію. Глибина транспортування препарату в вогнище інфекції регулюється тривалістю його аплікації. При роботі з чистими культурами мікробів йоддіцерин за швидкістю і мінімальною бактерицидною концентрацією перевершує аналоги і прототиби (розчин Люголя, йодинол, йодонат, йодоформ, йодопірон та ін.).

Враховуючи особливий механізм дії препарату, при його застосуванні немає потреби в оцінці чутливості до нього культур мікроорганізмів, що взяті від хворого.

Йоддіцерин має дозвіл на застосування в медичній практиці (рішення Фармкомітету України від 29.06.95, протокол №6) і патент України (№10144).

Наведене вище дозволяє застосування йод-

діцери́на в клініці. На цей час клінічна апробація препарату «Йоддіцерин» відбулася на 9000 пацієнтів в хірургічних, акушерсько-гінекологічних, ЛОР- і стоматологічних клініках, дерматологічних і інфекційних стаціонарах України та Росії.

На сьогоднішній день частота поширення і виражена інтенсивність посттравматичних ускладнень під час ортопедичного лікування вказують на безуспішність комплексного підходу в профілактиці й лікуванні цих захворювань. Способи, методи й засоби, що існують в даний час, для профілактики і лікування запалення і рецесії ясен під час протезування дефектів зубних рядів в сучасних умовах життя втрачають свою ефективність і потребують перегляду.

Мета дослідження

Мета дослідження - вивчити динаміку показників місцевого імунітету порожнини рота у пацієнтів із запаленням та рецесією ясен на тлі ортопедичного протезування під дією розроблених методів лікування.

Об'єкт і методи дослідження

Нами було взято для обстеження та лікування 153 пацієнта з різними дефектами окремих зубів та зубних рядів, із них 85 жінок (55,6 %) та 68 чоловіків (44,4 %) у віці від 25 до 55 років. Контрольну групу склали 35 практично здорових осіб (без супутніх захворювань) такого ж віку та без металевих включень в порожнині рота (ама-

льгамових пломб). Всі обстежені пацієнти раніше не лікувались у стоматолога-ортопеда і потребували протезування незнімними конструкціями. Зокрема 44 (29%) пацієнта мали значний дефект коронкової частини зуба (ІЗОПЗ 0,6-0,8), що є показанням до застосування штучних коронок. Дефект коронкової частини зуба компенсувався нами металокерамічними коронками, а включені дефекти зубних рядів у 109 (71%) пацієнтів литими незнімними зубними протезами.

Обстеження пацієнтів проводилося в стандартних умовах стоматологічного кабінету з використанням спеціального стоматологічного інструментарію і включало: огляд, з'ясування скарг, пальпацію, рентгенографію та інші методи. Дані стану твердих тканин зуба і тканин пародонту фіксували в картках обстеження, розроблених на основі карти обстеження ДУ «Інститут стоматології АМН України» (м. Одеса) відповідно до рекомендацій ВООЗ.

Крім того, вивчали анамнестичні данні, медико-соціальні умови життя сім'ї, перенесені і супутні захворювання (соматичний статус), регулярність і кратність чищення зубів.

Розподіл груп пацієнтів, які брали участь у клінічних дослідженнях для вивчення ефективності розроблених лікувально-профілактичних комплексів, проводилось методом рандомізації і представлено в таблиці 1.

Таблиця 1
Розподіл пацієнтів, які брали участь у клінічних дослідженнях

Вік (роки)	Кількість пацієнтів в групах						Всього
	Основна		Всього	Порівняння		Всього	
	Чоловіки	Жінки		Чоловіки	Жінки		
25-34	17	20	37	4	7	11	48
35-44	18	22	40	5	6	11	51
45-55	19	22	41	5	8	13	54
Разом	54	64	118	14	21	35	153

Для вивчення неспецифічної резистентності в порожнині рота визначали такі показники місцевого імунітету, як кількість секреторного імуноглобуліну А (SIgA) і лізоциму в ротовій рідині.

Для визначення рівня лізоциму та вмісту SIgA ротову рідину збирали натще вранці без попередніх гігієнічних заходів.

Для визначення вмісту лізоциму ротової рідини використовувалися індикаторні мікроорганізми *Micrococcus lysodeicticus* – НВО «Біохіміреактив» (м. Санкт-Петербург). Дослідження проводились фотокolorиметричним методом, що визначає різницю ступеня екстинкції на довжині хвилі 540 нм (зелений фільтр) через 15 і 180 хвилин.

Для вивчення місцевого імунітету визначали кількість секреторного імуноглобуліну А (SIgA) в ротовій рідині. Визначення SIgA в ротовій рідині виконувалось імуноферментним методом з використанням комерційного набору SIgA – ІФА – БЕСТ ЗАТ Вектор-Бест (ЗАО «Вектор-Бест», Россия) за допомогою твердофазного методу

імуноаналізу, який засновано на принципі «сандвіча». Імунні комплекси «імобілізованих МКАТ – SIgA – кон'югат» визначали ферментативною реакцією пероксидази з перекисом водню у присутності хромогену (тетраметилбензидина). Інтенсивність забарвлення хромогену пропорційна концентрації SIgA в аналізованому зразку.

Після зупинки пероксидазної реакції стоп-реагентом результати визначались фотометрично. Концентрація SIgA в пробах визначалася за каліброваним графіком. Вимірювання проводились за допомогою вертикального спектрофотометра «Multiscan MCC 340».

Всі пацієнти, яким проводили клінічні дослідження, були розподілені на групи – основну та порівняння. Пацієнтам даних груп проводили зняття зубних відкладень і при необхідності проводили санацію порожнини рота. Всі пацієнти обох груп гігієну порожнини рота здійснювали за допомогою зубної пасти «Parodontax classic» та зубного еліксиру, який не містить спирту, «Лізо-мукоїд», що розроблений відділом біотехнології

ДУ «Інститут стоматології АМН України» (зав. відділом – д.біол.н., проф. Левицький А.П.), Головним діючим фактором еліксиру «Лізомукоїд» є те, що він являється інгібітором протеаз і володіє протизапальними властивостями. До складу даного еліксиру входить природний фермент з яєчного білка лізоцим, що володіє здатністю розчиняти клітинну оболонку бактерій, стимулювати імунітет, надаючи при цьому про-

тизапальну дію, що посилюється у присутності цетавлона. Овомукоїд стабілізує і захищає лізоцим від руйнівної дії мікробних протеаз і також має протизапальну дію, не пригнічуючи при цьому життєдіяльності корисної мікрофлори.

Пацієнти основної групи були розділені на підгрупи і отримували два варіанти лікування, які відображені в таблиці 2.

Таблиця 2
Розподіл хворих залежно від варіанту лікування

Групи	Варіанти лікування		Кількість пацієнтів
основна	I	ГПР + «Лізомукоїд» + аплікації «Флавогель»	57
	II	ГПР + «Лізомукоїд» + аплікації «Флавогель» + «Йоддіцерин»	61
порівняння	ГПР + полоскання «Лізомукоїд»		35
Всього			153

«Флавогель» – це мукозальний гель, основу якого складають гідрофільні полімери, які не можуть бути гідролізовані ферментами макроорганізму. До складу цього гелю входять соєві ізофлавоїди, які мають антиоксидантну та протизапальну дію. Крім того, соєві ізофлавоїди пригнічують функцію остеокластів і стимулюють остеобласти. Застосовували «Флавогель» у вигляді аплікацій на запальні вогнища ясен та при рецесії ясен 2-3 рази на день після прийому їжі протягом 2-3 тижнів. Профілактичне застосування мукозального гелю «Флавогель» призначали у виді одноразової аплікації на день протягом одного місяця. Проводити такі профілактичні курси рекомендували один раз на квартал.

Препарат «Йоддіцерин» в своєму складі містить йод-катион, діметилсульфоксид (ДМСО) і гліцерин. Саме комплекс цих трьох складових має загальний ефект дії більший за суму ефектів кожного з них, тобто відмічається синергізм компонентів йоддіцерину, коли кожний підсилює дію іншого. Окрім того «Йоддіцерин» значно знижує адгезію бактерій до клітин хазяїна. При застосуванні даного препарату ДМСО здійснює транспортування катіону йоду до вогнища запалення, гліцерин має гіпотермічну дію. Тому препарат володіє широким спектром антимікробної, бактерицидної, протизапальної дії, а ефект лікування залежить від його дози й тривалості аплікації відносно вогнища запалення.

Пацієнтам основної групи з явищами запалення і рецесії ясен застосовували препарат «Йоддіцерин» у вигляді аплікацій на вогнище запалення та рецесії. Курс лікування проводили 1 раз на день, щоденно протягом 10-14 днів.

Результати досліджень та їх обговорення

Одним з показників резистентності організму людини до патологічних станів є рівень гуморального імунітету, а також деяких факторів неспецифічного захисту. Пригнічення місцевого імунітету порожнини рота впливає як на виникнення запальних захворювань тканин пародон-

ту, так і на розвиток і перебіг самого процесу запалення і рецесії ясен. Для вивчення гуморального імунітету в порожнині рота загальноприйнятим є визначення вмісту в ротовій рідині такого показника, як sIgA. Ключову роль в системі антимікробного захисту ротової порожнини виконує фермент лізоцим, що руйнує бактерії і віруси. Тому, щоб оцінити взаємозв'язок факторів місцевого імунітету і неспецифічного захисту в порожнині рота, необхідно отримати уявлення про характер змін показників локального імунітету за вмістом sIgA і неспецифічного захисту за рівнем лізоциму в ротовій рідині у пацієнтів різних груп на етапах розроблених способів лікування.

З цією метою в рамках представленого дослідження було проведено визначення концентрації секреторного імуноглобуліну А і рівня лізоциму в ротовій рідині у пацієнтів від 25 до 55 років, яким проводилось ортопедичне лікування дефектів зубних рядів та після одонтопрепарування виникали вогнища запалення ясен.

Вивчення факторів місцевого імунітету показало низький вихідний рівень показників лізоциму та sIgA в ротовій рідині у пацієнтів 25-34 років (табл. 3), що, на наш погляд, пояснюється порушенням системи антимікробного захисту в порожнині рота. Крім того низький вихідний рівень показників неспецифічної резистентності порожнини рота мали пацієнти із запаленням та рецесією ясен на тлі ортопедичного лікування дефектів зубних рядів і в інших вікових групах (35-44 роки та 45-55 років).

Застосування гігієнічного зубного еліксиру «Лізомукоїд» сприяло підвищенню показників місцевого імунітету в порожнині рота у всіх пацієнтів груп порівняння і не залежало від їх віку. При цьому через місяць спостережень рівень лізоциму підвищився на 25-29%, а вміст sIgA – на 17-19% в усіх групах порівняння, що, на нашу думку, безумовно можна пояснити протизапальною дією застосованого ополіскувача.

Таблиця 3
Динаміка змін місцевого імунітету порожнини рота у пацієнтів з різними видами незнімних ортопедичних конструкцій, М±т

Показники	Групи		25 – 34 роки				
			до лікування	через 2 тижня	Через 1 міс.	Через 6 міс.	Через 12 міс.
Лізоцим (од/л)	Основна	1 n = 18	15,61±0,81 p ₁ >0,05	35,33±1,83 p<0,05 p ₁ <0,05	36,76±1,84 p<0,05 p ₁ <0,05	29,57±1,53 p<0,05 p ₁ <0,05	23,85±1,24 p<0,05 p ₁ <0,05
		2 n = 19	15,31±0,79 p ₁ >0,05	43,96±2,23 p<0,05 p ₁ <0,05	44,12±2,23 p<0,05 p ₁ <0,05	42,15±2,18 p<0,05 p ₁ <0,05	38,04±1,97 p<0,05 p ₁ <0,05
	порівняння n = 11		15,97±0,83	19,22±0,96 p<0,05	19,96±0,99 p<0,05	17,91±0,93 p>0,05	16,89±0,88 p>0,05
IlgA(r/n)	Основна	1 n = 18	0,54±0,03 p ₁ >0,05	0,68±0,03 p<0,05 p ₁ >0,05	0,71±0,04 p<0,05 p ₁ >0,05	0,69±0,03 p<0,05 p ₁ <0,05	0,66±0,03 p<0,05 p ₁ <0,05
		2 n = 19	0,53±0,03 p ₁ >0,05	0,95±0,05 p<0,05 p ₁ <0,05	0,98±0,05 p<0,05 p ₁ <0,05	0,96±0,05 p<0,05 p ₁ <0,05	0,94±0,05 p<0,05 p ₁ <0,05
	порівняння n = 11		0,55±0,03	0,61±0,03 p>0,05	0,62±0,03 p>0,05	0,60±0,03 p>0,05	0,59±0,03 p>0,05

Примітка: p – показник вірогідності відмінностей порівняно з вихідними даними;
p₁ – показник вірогідності відмінностей порівняно з групою порівняння.

Однак дослідженням ротової рідини пацієнтів груп порівняння через 12 місяців значення цих показників були встановлені в більшості випадків близькими до початкового рівня і достовірно низькими по відношенню до основних груп спостереження (p > 0,05).

В той же час, лікування вогнищ запалення в тканинах пародонту у пацієнтів 25-34 років, що виникли на тлі ортопедичного протезування дефектів зубних рядів, аплікаціями з мукозальним

гелем та застосуванням відповідних засобів гігієни (зубного еліксиру «Лізомукоїд») приводить до збільшення рівня лізоциму та IgA в ротовій рідині і вже через місяців лікування цифрові значення цих показників збільшувались майже в 2,4 рази та в 1,3 рази відповідно (рис. 1-2). При цьому значення даних показників залишались достовірно стабільно високими, суттєво відрізняючись від таких в групі порівняння до кінця спостережень (p < 0,05).

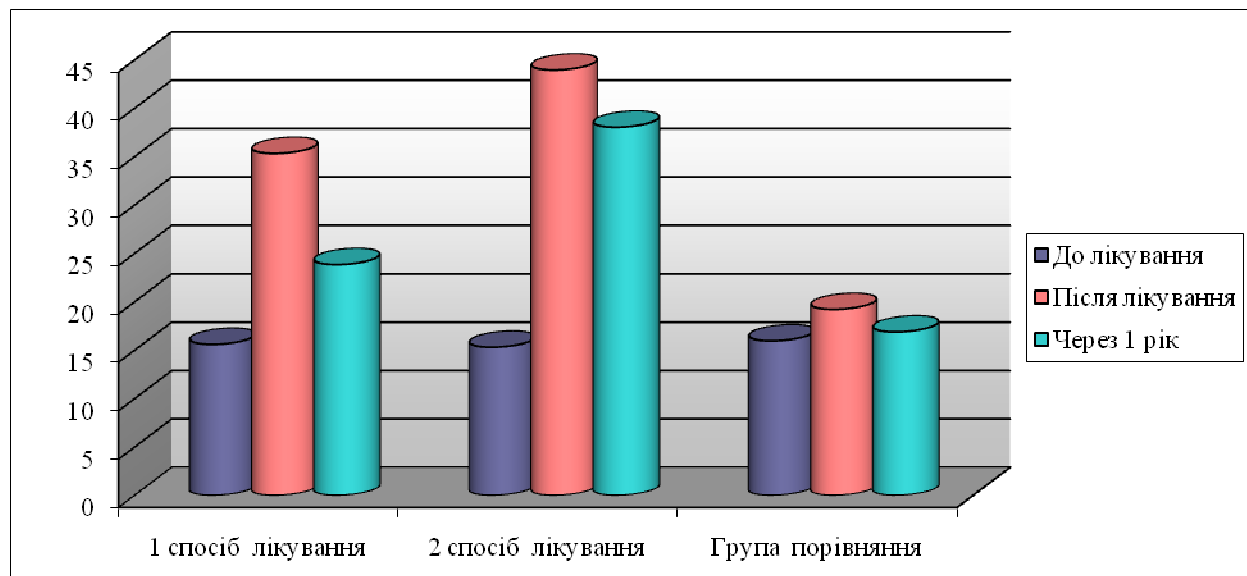


Рис. 1. Динаміка змін лізоциму в залежності від способу лікування запалення та рецесії ясен у пацієнтів 25-34 років.

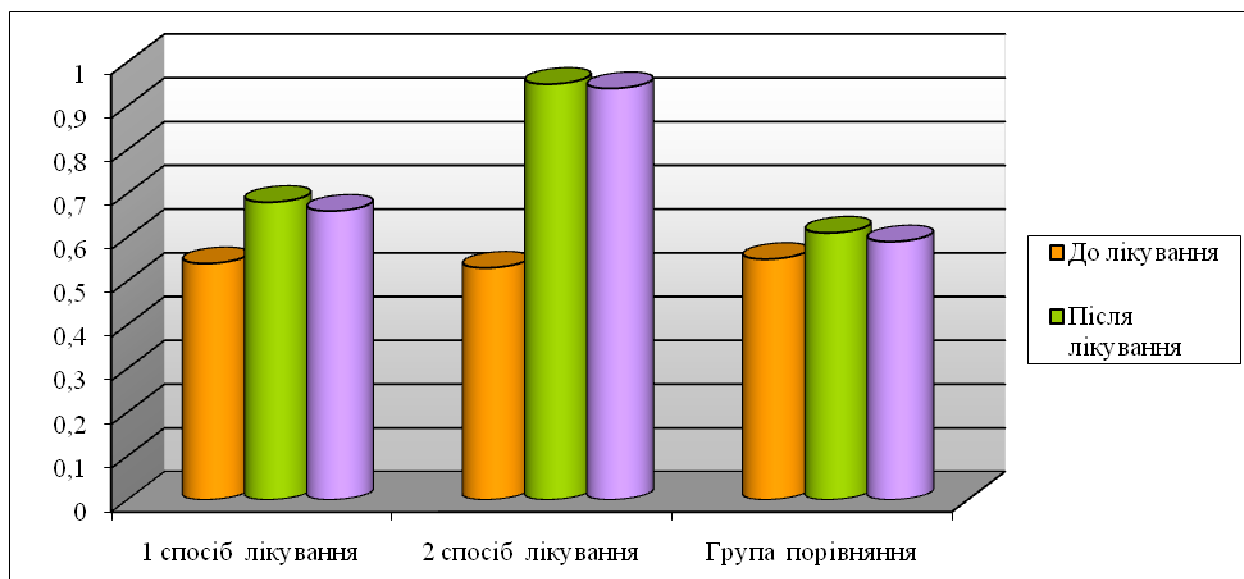


Рис. 2. Динаміка змін sIgA в залежності від способу лікування запалення та рецесії ясен у пацієнтів 25-34 років.

Однак при другому способі лікування, що передбачав, крім застосування мукозального гелю «Флавогель», ще й використання йодвмісного препарату «Йоддіцерин», визначені показники, які характеризують неспецифічну резистентність порожнини рота, збільшились. Так, через місяць спостережень цифрові значення лізоциму перевищували вихідні дані на початку лікування майже в 3 рази, а в кінці дослідження – в 2,4 рази, а секреторного імуноглобуліну А – майже в 2 рази та 1,7 рази відповідно (рис. 1-2).

Аналогічні зміни демонстрували показники лі-

зоциму і sIgA в ротовій рідині пацієнтів у віковій групі 35-44 роки на всіх етапах лікування. Цифрові значення цих показників достовірно відрізнялись від даних показників груп порівняння ($p < 0,05$). При цьому застосування мукозального гелю самостійно збільшувало порівняно з вихідними даними показники лізоциму і sIgA у пацієнтів досліджуваної групи наступним чином: показники через місяць збільшились у 2,4 та 1,3 рази, а в кінці досліджень – в 1,5 та 1,2 рази відповідно (табл. 4)

Таблиця 4

Динаміка змін місцевого імунітету порожнини рота у пацієнтів з різними видами незнімних ортопедичних конструкцій, $M \pm t$

Показники	Групи		35-44 роки				
			до лікування	через 2 тижня	Через 1 міс.	Через 6 міс.	Через 12 міс.
Лізоцим (од/л)	Основна	1 n = 18	15,07±0,78 $p_1 > 0,05$	34,24±1,72 $p < 0,05$ $p_1 < 0,05$	35,98±1,81 $p < 0,05$ $p_1 < 0,05$	29,07±1,45 $p < 0,05$ $p_1 < 0,05$	23,06±1,16 $p < 0,05$ $p_1 < 0,05$
		2 n = 19	14,98±0,75 $p_1 > 0,05$	42,15±2,18 $p < 0,05$ $p_1 < 0,05$	43,08±2,23 $p < 0,05$ $p_1 < 0,05$	41,94±2,16 $p < 0,05$ $p_1 < 0,05$	39,65±1,99 $p < 0,05$ $p_1 < 0,05$
	порівняння n = 11		15,11±0,79	19,05±0,96 $p < 0,05$	19,43±0,98 $p < 0,05$	17,32±0,87 $p > 0,05$	16,37±0,85 $p > 0,05$
sIgA(r/n)	Основна	1 n = 18	0,53±0,03 $p_1 > 0,05$	0,66±0,03 $p < 0,05$ $p_1 > 0,05$	0,68±0,04 $p < 0,05$ $p_1 > 0,05$	0,62±0,03 $p > 0,05$ $p_1 > 0,05$	0,61±0,03 $p > 0,05$ $p_1 > 0,05$
		2 n = 19	0,54±0,03 $p_1 > 0,05$	0,95±0,05 $p < 0,05$ $p_1 < 0,05$	0,97±0,05 $p < 0,05$ $p_1 < 0,05$	0,95±0,05 $p < 0,05$ $p_1 < 0,05$	0,92±0,05 $p < 0,05$ $p_1 < 0,05$
	порівняння n = 11		0,52±0,03	0,61±0,03 $p > 0,05$	0,62±0,03 $p > 0,05$	0,58±0,03 $p > 0,05$	0,57±0,03 $p > 0,05$

Примітка: p – показник вірогідності відмінностей порівняно з вихідними даними;
 p_1 – показник вірогідності відмінностей порівняно з групою порівняння

Разом з тим, лікування в основних групах пацієнтів 35-44 років, яким крім місцевого використання мукозального гелю та зубного еліксиру «Лізомукоїд» застосовували йодвмісний препарат «Йоддіцирин» сприяло більш значному підвищенню показників місцевого імунітету ($p < 0,05$). Так, аналіз даних, що були отримані при

обстеженні цих пацієнтів показав, що після проведеного лікування спостерігалось значне збільшення рівня sIgA і лізоциму, яке збереглося на цьому рівні і в кінці досліджень через один рік перевищувало в 1,7 рази та в 2,6 рази вихідні значення відповідно (рис. 3-4).

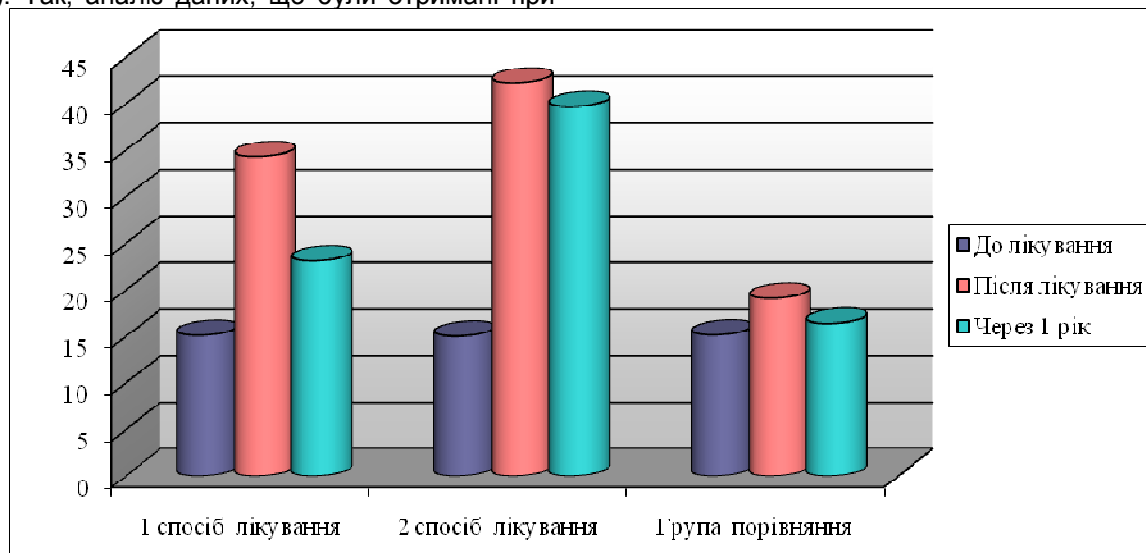


Рис. 3. Динаміка змін лізоциму в залежності від способу лікування запалення та рецесії ясен у пацієнтів 35-44 років.

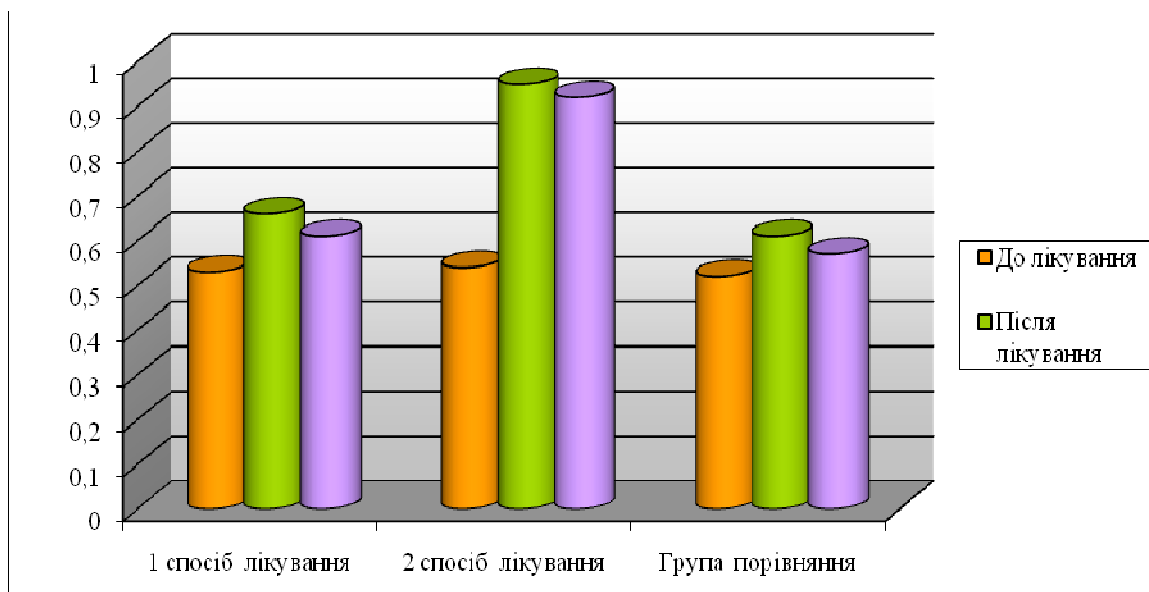


Рис. 4. Динаміка змін sIgA в залежності від способу лікування запалення та рецесії ясен у пацієнтів 35-44 років.

Представлені дані аналізу складових факторів місцевого імунітету переконливо свідчать про те, що застосування розроблених методів лікування запалення та рецесії ясен в основних групах пацієнтів 35-44 років більш істотно підвищують досліджувані показники антимікробного захисту в порожнині рота незалежно від виду незнімних конструкцій ортопедичних протезів в порожнині рота.

Як свідчать дані, представлені в таблиці 9 додатку, рівень лізоциму та sIgA в ротовій рідині пацієнтів 45-55 років із запаленням та рецесією ясен на тлі ортопедичного лікування незнімними

конструкціями зубних протезів є найнижчим в основних групах. У той же час, ці показники були вищими у вікових групах 25-34 роки та 35-45 років і не залежали від виду незнімних ортопедичних конструкцій в порожнині рота.

Застосування для лікування запалення та рецесії ясен мукозального гелю «Флавогель» на тлі використання зубного еліксиру «Лізомукоїд», збільшують в кінці досліджень показники лізоциму та sIgA у пацієнтів вікової групи 45-55 років в 1,7 та 1,2 рази відповідно порівняно з вихідними даними.

Подібна тенденція зміни показників лізоциму

та sIgA в ротовій рідині була встановлена у пацієнтів цієї ж вікової групи, але при лікуванні комбінацією мукозального гелю з йодвмісним препаратом «Йоддіцерин» на всіх етапах лікування. Цифрові значення вивчаємих показників статистично не відрізнялись від групи порівняння та

вихідних даних ($p < 0,05$).

Так, в кінці досліджень, через рік спостережень, цифрові значення лізоциму становили $35,91 \pm 1,86$ од/л, а sIgA – $0,89 \pm 0,05$ г/л, що в 2,6 рази та 1,7 рази перевищували вихідні дані відповідно (рис. 5-6).

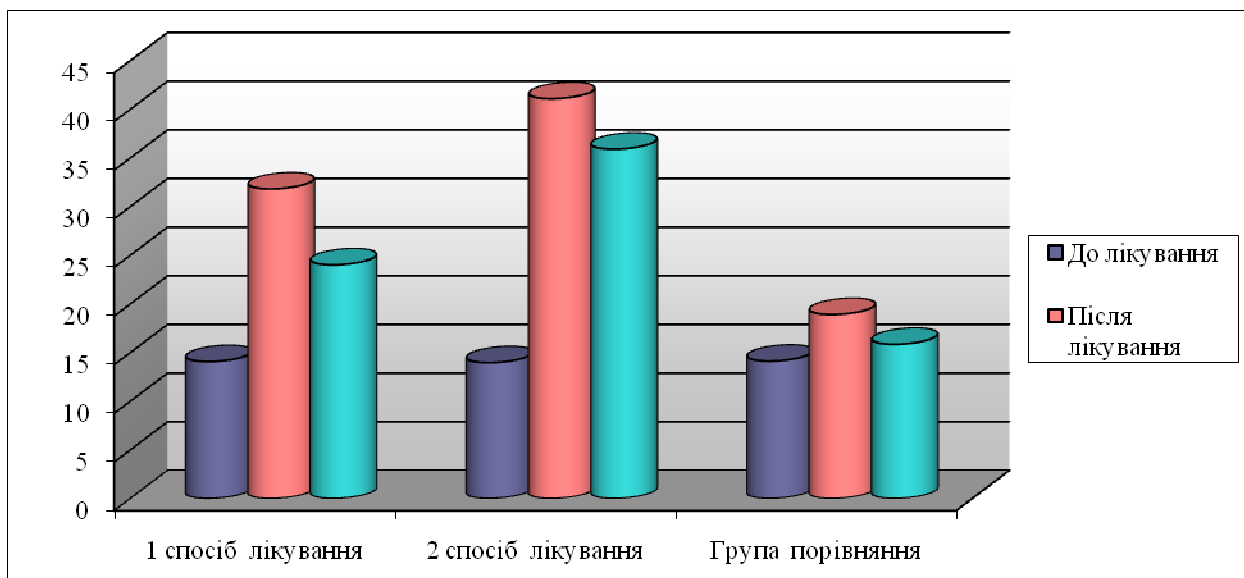


Рис. 5. Динаміка змін лізоциму в залежності від способу лікування запалення та рецесії ясен у пацієнтів 45-55 років.

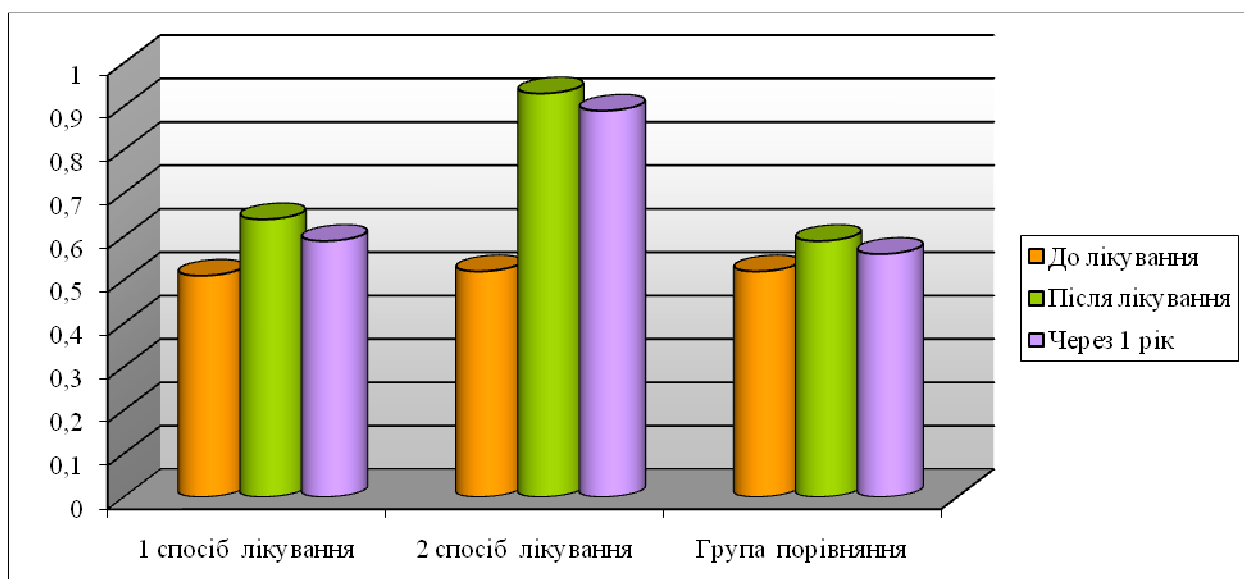


Рис. 6. Динаміка змін sIgA в залежності від способу лікування запалення та рецесії ясен у пацієнтів 45-55 років.

Висновки

Отримані результати досліджень свідчать про стимулюючий вплив проведених лікувально-профілактичних заходів на природну антимікробну систему захисту порожнини рота, як у пацієнтів основних груп спостереження, так і в групах порівняння. Подібне явище слід розглядати як позитивний процес, що сприяє підвищенню резистентності в порожнині рота під час та після ортопедичного протезування дефектів зубних рядів незалежно від виду незнімних конструкцій.

Однак більш істотне і стабільне підвищення активності лізоциму і рівня sIgA було встановлено в ротовій рідині пацієнтів основних груп, що, можливо, обумовлено підвищенням секреції ротової рідини і зменшенням кількості мікрофлори порожнини рота під впливом розроблених нами методів лікування, які складаються із застосування мукозального гелю «Флавогель» самостійно та його комбінації з йодвмісним препаратом «Йоддіцерин» на тлі використання ополіскувача «Лізоमुкоїд», який володіє протизапальними властивостями.

Біохімічними дослідженнями ротової рідини встановлено зменшення показників МДА у 2 рази, еластази – в 2,5 рази, уреази – в 2,2 рази, а також збільшення рівня каталази в 2 рази, секреторного IgA в 1,5 рази, лізоциму у 2,4 рази та відновлення фізичних властивостей ротової рідини після застосування розроблених методів лікування, що включали використання мукозального гелю «Флавогель» та йодвмісного препарату «Йоддіцерин».

Перспективи подальших досліджень

Перспективи подальших досліджень пов'язані з більш поглибленим вивченням показників місцевого імунітету порожнини рота у пацієнтів із запаленням та рецесією ясен на тлі ортопедичного протезування під дією різноманітних методів лікування.

Література

1. Бугорков И.А. Комплексный подход к лечению заболеваний пародонта в условиях государственной стоматологической поликлиники / И.А. Бугорков, И.В. Бугоркова // *Соврем. Стоматология*. – 2010. – № 1. – С. 139-141.
2. Вагнер В.Д. Пособие по стоматологии / В.Д. Вагнер. – Москва : Мед. Книга; Н.Новгород : Изд-во НГМА, 2000. — 264 с.
3. Витт А.А. Современные антисептики для лечения пациентов с болезнями пародонта / А.А. Витт, Е. И. Гудкова // *Актуальні питання профілактики захворювань пародонту та слизової оболонки порожнини рота: матер. наук.-прак. конф. (Київ, 23-25 жовтня 2007 р.)*. – К., 2007. – С. 22-23.
4. Григорян А.С. Болезни пародонта. Патогенез, диагностика, лечение / А.С. Григорян, А.И. Грудянов, Н.А. Рабухина, О.А. Фролова. - М., 2004. — 320 с.
5. Данилевский Н.Ф. Заболевания пародонта / Н.Ф. Данилевский, Е.А. Магид, Н.А. Мухин, В.Ю. Миликевич. - М. : Медицина, 1993. — 320 с.
6. Контрощикова, К.Н. Совершенствование терапии пародонтитов у больных ВИЧ-инфекцией / К.Н. Контрощикова, Л.А. Соболева, А.О. Осеева, А.А. Шульдяков, Н.В. Булкина // *Стоматология*. — 2010. — № 2. - С. 26-28.
7. Мазур І.П. Фармакологічні засоби для місцевого лікування тканин пародонту / І.П. Мазур, В.А. Передерій, С.В. Дулько // *Соврем. Стоматология*. – 2010. – № 5. – С. 47-54.
8. Мохнач В.О. Йод и проблемы жизни / В.О. Мохнач. — Л. : Наука, 1990. — 254 с.
9. Палій Г.К. Антисептики у профілактиці й лікуванні інфекцій / Г.К. Палій, Т.О. Кошет. - К., Здоров'я, 1997. — 199 с.
10. Спосіб про нововведення лікування запальних захворювань пародонту : інформ. лист про нововведення в системі охорони здоров'я, Вип. № 7 з проблеми «Стоматологія» / К.М. Косенко, Л.С. Кравченко, О.А. Бас, Н.М. Новикова. – К., 2007. – 93 с.
11. Чумакова Ю.Г. Патогенетичне обґрунтування методів комплексного лікування генералізованого пародонти ту : автореф. дис. на здобуття наукового ступеня доктора мед. наук : спец. 14.01.22 «Стоматологія» / Ю.Г. Чумакова. – Одеса, 2008. – 37 с.
12. Шапошникова А.А. Дифференцированный подход к диагностике и лечению эндодонтиальных поражений / А.А. Шапошникова, М.П. Харитонова, С.С. Григорьев // *Научные труды VIII международного конгресса «Здоровье и образование в XXI веке; концепции болезней цивилизации»*. — Москва : РУДН, 2007. — С. 697.
13. Якушенко С.В. Сравнительная оценка эффективности лечения гингивита препаратами на основе коры дуба и караганы гривастой : автореф. дис. на соискание научной степени канд. мед.

наук : спец. 14.01.14 «Стоматология» / С.В. Якушенко. — Иркутск, 2008. — 19 с.

14. Янкова С.Р. Стоматологическое здоровье пожилого населения, обратившегося за помощью в поликлинику КРАСГМА / С.Р. Янкова, А.Г. Коба // *Научные труды VIII международного конгресса «Здоровье и образование в XXI веке; концепции болезней цивилизации»*. — Москва : РУДН, 2007. — С. 714.
15. Lindhe J. Textbook of Clinical Periodontology / J. Lindhe. — Copenhagen : Munksgaard, 2004. — P. 68–218.
16. Monteil-Company J.M. Efficacy of two antiplaque and antigingivitis treatments in a group of young mentally retarded patients / J.M. Monteil-Company // *Med. Oral*. – 2002 – Vol. 7, № 2. – P. 136-143.

References

1. Bugorkov I.A. Kompleksnyj podhod k lecheniju zabolovanij parodonta v uslovijah gosudarstvennoj stomatologicheskoy polikliniki / I.A. Bugorkov, I.V. Bugorkova // *Sovrem. Stomatologija*. – 2010. – № 1. – S. 139-141.
2. Vagner V.D. Posobie po stomatologii / V.D. Vagner. – Moskva : Med. Kniga; N.Novgorod : lzd-vo NGMA, 2000. — 264 s.
3. Vitt A.A. Sovremennye antiseptiki dlja lechenija pacientov s boleznjami parodonta / A.A. Vitt, E. I. Gudkova // *Aktual'ni pitanija profilaktiki zahvorjuvan' parodontu ta slizovoi obolonki porozhnini rotu: mater. nauk.-prak. konf. (Kiiv, 23-25 zhovtnja 2007 r.)*. — K., 2007. — S. 22-23.
4. Grigorjan A.C. Bolezni parodonta. Patogenez, diagnostika, lechenie / A.C. Grigorjan, A.I. Grudjanov, H.A. Rabuhina, O.A. Frolova. - M., 2004. — 320 s.
5. Danilevskij N.F. Zabolevanija parodonta / N.F. Danilevskij, E.A. Magid, H.A. Muhin, V.Ju. Milikevich. - M. : Medicina, 1993. — 320 s.
6. Kontorshhikova, K.N. Sovershenstvovanie terapii parodontitov u bol'nyh VICH-infekciej / K.N. Kontorshhikova, L.A. Soboleva, A.O. Osееva, A.A. Shul'djakov, N.V. Bulkina // *Stomatologija*. — 2010. — № 2. - S. 26-28.
7. Mazur I.P. Farmakologichni zasobi dlja miscevego likuvannja tkanin parodontu / I.P. Mazur, V.A. Perederij, S.V. Dul'ko // *Sovrem. Stomatologija*. – 2010. – № 5. – S. 47-54.
8. Mohnach V.O. Jod i problemy zhizni / V.O. Mohnach. — L. : Nauka, 1990. — 254 s.
9. Palij G.K. Antiseptiki u profilaktici j likuvanni infekcij / G.K. Palij, T.O. Koget. - K., Zdorov'ja, 1997. — 199 s.
10. Sposib pro novovvedennja likuvannja zapal'nih zahvorjuvan' parodontu : inform. list pro novovvedennja v sistemi ohoroni zdorov'ja, Vip. № 7 z problemi «Stomatologija» / K.M. Kosenko, L.S. Kravchenko, O.A. Bas, N.M. Novikova. – K., 2007. – 93 s.
11. Chumakova Ju.G. Patogenetichne obr'untuvannja metodiv kompleksnogo likuvannja generalizovanogo parodonti tu : avtoref. dis. na zdobuttja naukovoogo stupenja doktora med. nauk : spec. 14.01.22 «Stomatologija» / Ju.G. Chumakova. – Odesa, 2008. – 37 s.
12. Shaposhnikova A.A. Differencirovannyj podhod k diagnostike i lecheniju jendoparodontal'nyh porazhenij / A.A. Shaposhnikova, M.P. Haritonova, S.S. Grigor'ev // *Nauchnye trudy VIII mezhdunarodnogo kongressa «Zdorov'e i obrazovanie v XXI veke; koncepcii boleznjej civilizacii»*. — Moskva : RUDN, 2007. — S. 697.
13. Jakushenko C.B. Sravnitel'naja ocenka jeffektivnosti lechenija gingivita preparatami na osnove kory duba i karagany grivastoj : avtoref. dis. na soiskanie nauchnoj stepeni kand. med. nauk : spec. 14.01.14 «Stomatologija» / S.V. Jakushenko. — Irkutsk, 2008. — 19 s.
14. Jankova S.R. Stomatologicheskoe zdorov'e pozhilogo naselenija, obrativshegosja za pomoshh'ju v polikliniku KRAСGMA / S.R. Jankova, A.G. Koba // *Nauchnye trudy VIII mezhdunarodnogo kongressa «Zdorov'e i obrazovanie v XXI veke; koncepcii boleznjej civilizacii»*. — Moskva : RUDN, 2007. — S. 714.
15. Lindhe J. Textbook of Clinical Periodontology / J. Lindhe. — Copenhagen : Munksgaard, 2004. — P. 68–218.
16. Monteil-Company J.M. Efficacy of two antiplaque and antigingivitis treatments in a group of young mentally retarded patients / J.M. Monteil-Company // *Med. Oral*. – 2002. - Vol. 7, № 2. - P. 136-143.

Реферат

ДИНАМИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ МЕСТНОГО ИММУНИТЕТА ПОЛОСТИ РТА У ПАЦИЕНТОВ С ВОСПАЛЕНИЕМ И РЕЦЕССИЕЙ ДЕСНЫ НА ФОНЕ ОРТОПЕДИЧЕСКОГО ПРОТЕЗИРОВАНИЯ ПОД ДЕЙСТВИЕМ РАЗРАБОТАННЫХ МЕТОДОВ ЛЕЧЕНИЯ
Петрушанко А.М.

Ключевые слова: динамика показателей местного иммунитета, ротовая жидкость, лизоцим, мукозальный гель, воспаление тканей пародонта.

В статье автором приведена динамика показателей местного иммунитета полости рта у пациентов с воспалением и рецессией десен на фоне ортопедического протезирования под действием разработанных методов лечения.

На основании проведенных исследований, автором установлено стимулирующее влияние проведенных лечебно-профилактических мероприятий на естественную антимикробную систему защиты полости рта как у пациентов основных групп наблюдения, так и в группах сравнения. Подобное явление следует рассматривать как положительный процесс, способствующий повышению резистентности в полости рта во время и после ортопедического протезирования дефектов зубных рядов независимо от вида несъемных конструкций.

Summary

DYNAMICS OF LOCAL ORAL IMMUNITY IN PATIENTS WITH GINGIVAL INFLAMMATION AND RESSION AGAINST THE BACKGROUND OF NOVEL PROSTHODONTIC CORRECTION

Petrushanko A. M.

Key words: dynamics of local immunity, oral liquid, lysozyme, mucosal gel, inflammation of periodontal tissues.

This article describes the dynamics of local oral immunity in patients with inflammation and gingival recession against the background of novel prosthodontic correction we developed.

One of key mechanisms of body resistance to pathological conditions is the functioning of humoral immunity, and some nonspecific protection factors. The suppression of local oral immunity affects both the occurrence of inflammatory diseases of periodontal tissues and the development and course of the process of gum inflammation and recession. Studying humoral immunity of the mouth is generally based on accepted assessment of sIgA content in oral fluid as an important indicator. A key role in the antimicrobial protection of oral enzyme is played by lysozyme that destroys bacteria and viruses. Therefore, to assess the relationship of local factors and nonspecific immune defence in the mouth, we should get an idea of the nature of changes in local immunity for the sIgA content and non-specific protection in terms of lysozyme in oral fluid in different groups of patients at the stages of prosthetic correction we developed.

The present study determined the sIgA and lysozyme levels in oral fluid in patients aged 25 – 55, who underwent orthopedic correction and in follow-up period were observed to develop gingivitis caused by the correction.

The study of local immunity factors showed low indicators of lysozymes and sIgA in oral fluid in patients aged 25 – 34 that explained the breach of oral antimicrobial protection. Low output level of nonspecific resistance indicators was detected in the patients with oral inflammation and gingival recession against the background of orthopedic correction in other age groups (35-44 years and 45-55 years).

The use of dental hygiene elixir «Lizomukoyid» contributed to increasing indicators of local oral immunity in all patients in the control regardless their age. A month later lysozyme level rose by 25-29%, and the sIgA by 17-19% in all groups that can be due to the mouth rinse providing anti-inflammatory action.

However, the study of oral fluid of the patients of control group in a year demonstrated the values of these parameters in most cases were closer to the initial level and significantly lower against the test groups ($p > 0,05$).

At the same time, the treatment of inflammation in periodontal tissues in the patients aged 25-34 years, which arose due to prosthodontic correction, by mucosal applications of the gel and the use of appropriate hygiene (mouthwash «Lizomukoyid») led to increased levels of lysozymes and sIgA in oral fluid and after months of treatment numerical values of these parameters were increased almost in 2.4 times and in 1.3 times respectively. The values of these indicators remained fairly stable and high, significantly different from those in the control group by the end of observation ($p < 0.05$).

However, the second method of treatment, which included «Yodditseryn» in addition to mucosal gel «Flavohel» showed increased parameters characterizing the nonspecific resistance of the mouth. Thus, a month observation of lysozyme values showed the exceeding the original data at the beginning of treatment almost 3 times, and at the end of the study in 2,4 times, and secretory immunoglobulin A nearly doubled and in 1.7 times respectively.

Based on the research we can suggest the stimulating effect of preventive measures described for natural antimicrobial protection of the mouth in the patients of the test groups, and in the control group. This phenomenon should be considered as a positive process that improves the oral resistance during and after orthopedic and prosthetic corrections.

УДК 616.724–008.6–02:616.314. 21а

Риберт Ю. О.

АНАЛІЗ СТАНУ ЗУБОЩЕЛЕПНОГО КОМПЛЕКСУ ПАЦІЄНТІВ З М'ЯЗОВИМИ СКРОНЕВО-НИЖНЬОЩЕЛЕПНИМИ РОЗЛАДАМИ ТА МЕТОДІВ ЇХ ЛІКУВАННЯ

Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького

За сучасними поглядами дослідників вважається, що зубощелепні деформації, аномалії, порушення оклюзійних співвідношень та функціональної оклюзії, парафункції жувальних м'язів відіграють роль у патогенезі захворювань скронево-нижньощелепних суглобів (СНЩС). Проведено попередній аналіз стану зубощелепного комплексу 44 пацієнтів тільки з м'язовими скронево-нижньощелепними розладами та методів їх лікування. Виявлено, що м'язові скронево-нижньощелепні розлади у всіх обстежених пацієнтів були сполучені з різною нозологічною формою зубощелепної патології, серед яких переважали ортодонтична патологія (54,5%) та патологічне прорізування третіх молярів (20,4%) у віці від 23 до 30 років. Інші види патології даної категорії хворих були характерні для більш старшого віку; у 9,1% пацієнтів виявлена ятрогенна патологія як наслідок неадекватної стоматологічної допомоги. Ознаки міофасціальної патології були виявлені у жувальних м'язах у 97,7% обстежених пацієнтів, у 60,8% м'язи шиї і у 15,9% м'язах плечей, що вказує на залучення в больовий синдром комплексу м'язів. Зубощелепна патологія (оклюзіопатія) та м'язові розлади із залученням м'язів зустрічалися у різних сполученнях та комбінаціях, що вимагає індивідуального комплексного підходу до діагностики та лікування хворих. У хворих застосовані різні методи лікування, а саме: оклюзіотерапія різними за типами дії оклюзійних шин, сплінтлайн терапія оригінальним апаратом одночасної дії як оклюзійної шини так і ортодонтичного апарата. Після завершення функціонального періоду лікування для підтримки досягнутих результатів та відновлення функціональної оклюзії після її реконструкції здійснено ортопедичне лікування пацієнтів різними видами ортопедичних конструкцій, у тому числі покривними протезами з фіксацією на телескопічних коронках.

Ключові слова: м'язова дисфункція СНЩС, патологія зубощелепного комплексу, методи лікування.

Дослідження здійснено за комплексною темою кафедри терапевтичної стоматології ФГДО ЛНМУ ім. Данила Галицького «Екологія та пародонт. Дисфункції скронево-нижньощелепового суглоба» (державна реєстрація № 0114U000112) та є фрагментом кваліфікаційної роботи автора.

Вступ

Зубощелепні деформації, аномалії, порушення оклюзійних співвідношень та функціональної оклюзії, парафункції жувальних м'язів відіграють суттєву роль у патогенезі захворювань скронево-нижньощелепних суглобів (СНЩС) [5-8, 11, 13].

Значна частина авторів також вважають передумовою розвитку дисфункцій СНЩС і жувальних м'язів наявність дефектів зубів і зубних рядів та вторинні деформації зубних рядів, що виникають через несвоєчасне протезування [2, 10] або ятрогенну патологію [11].

Дисфункції СНЩС і жувальних м'язів спостерігаються і в пацієнтів із цілісними зубними рядами. На думку авторів [3, 9], дисфункції СНЩС і жувальних м'язів у пацієнтів із цілісними зубними рядами зумовлені аномаліями, деформаціями зубних рядів, що призводять до порушення оклюзійно-артикулярної рівноваги та м'язового балансу, просторового орієнтування нижньої щелепи відносно верхньої.

У зв'язку з цим великого значення набуває правильне планування етапів функціональної діагностики, що дозволяє оптимізувати об'єм, підвищити ефективність обстеження пацієнтів, та обрати адекватні методи лікування [1, 4, 9-12].

Мета дослідження

Мета дослідження - аналіз стану зубощелепного комплексу пацієнтів тільки з м'язовими скронево-нижньощелепними розладами та методів їх лікування.

Об'єкт і методи дослідження

Об'єктом дослідження було 175 пацієнтів, які звернулися або були скеровані на консультацію і лікування з підозрою на скронево-нижньощелепні розлади (СНР), серед яких після клінічного і додаткового обстеження у 121 пацієнта діагноз підтвердився.

Із 121 пацієнта після детального клінічного обстеження (анамнез життя і хвороби, виявлення психосоматичних порушень, експрес-тест, стан зубощелепного комплексу, функціональний стан СНЩС) та застосування додаткових методів обстеження (ортопантомографія та зонографія СНЩС, ультрасонографія жувальних м'язів і СНЩС, магнітно-резонансна томографія за показаннями) у 44 пацієнтів (36,4%) діагностовано м'язові розлади, які включали жувальні м'язи, м'язи шиї, м'язи плечей.

Лікування пацієнтів з м'язовими скронево-нижньощелепними розладами здійснено залежно від стану зубощелепного комплексу зі застосуванням різних ортопедичних конструкцій та їх комбінацій.

Аналіз здійснений за виявленням стану зубощелепного комплексу у пацієнтів тільки з м'язовими СНР та за методами їх лікування.

Результати дослідження та їх обговорення

Серед 44 пацієнтів з поєднанням міофасціальної патології СНЩС та діагностованими оклюзіопатіями було 11 чоловіків (25,0%) та 33 жінки (75,0%), що вказує на переважання цих патологій серед жінок у три рази.

Клінічна та відсоткова характеристика пацієнтів з поєднаною патологією (оклюзіопатія

тія+міофасціальна патологія) за статтю наведено на у таблиці.

Таблиця
Кількісна та відсоткова характеристика пацієнтів із поєднаною патологією (оклюзіопатія + міофасціальна патологія) за статтю

Стать	Оклюзіопатія												Міофасціальна патологія							
	ортодонтична патологія		патологічне прорізування 3-х молярів		множинні дефекти зубного ряду		вторинна деформація		ятрогенна патологія		Патологічна стертість		Пародонти I та II ступеня		жувальні м'язи		м'язи шиї		м'язи плечей	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
ч (11)	7	15,9	2	4,5	2	4,5	–	–	1	2,3	–	–	3	6,8	10	22,7	6	13,6	2	4,5
ж (33)	17	38,6	7	15,9	2	4,5	6	13,6	3	6,8	2	4,5	1	2,3	33	75,0	21	47,2	5	11,4
Σ	24	54,5	9	20,4	4	9,0	6	13,6	4	9,1	2	4,5	4	9,1	43	97,7	27	60,8	7	15,9

Більше ніж у половини (54,5%) обстежених пацієнтів з м'язовими розладами серед оклюзіопатій діагностована «ортодонтична патологія». Патологічне прорізування 3-їх молярів виявлено у 20,4%, вторинні деформації зубних рядів у 13,6%, причому тільки у жінок; множинні дефекти зубних рядів у 9,0%, пародонтит I та II ступеня також у 9,0%, патологічна стертість у 4,5%.

Звертає увагу, що у 4 пацієнтів (9,1%) виявлена ятрогенна патологія внаслідок неефективного ортопедичного втручання.

Нами здійснений віковий аналіз діагностованої патології зубощелепного комплексу у обстежених пацієнтів за їх нозологічними формами.

Так «ортодонтична патологія» виявлена у пацієнтів чоловічої статі, середній вік яких становить 30,1±3,0 роки, жіночої статі – 23,1±1,5 роки.

У пацієнтів з «патологією прорізування третіх молярів» для чоловіків середній вік склав 20,0±3,0 роки, для жінок – 28,3±2,5 роки.

Для оклюзіопатії «ортодонтична патологія+патологічне прорізування третіх молярів» середній вік чоловіків склав 20.0±4.0 роки, для жінок 28.3±3,5 роки.

Оклюзіопатія «вторинні деформації» виявлені тільки у жінок, середній вік яких склав 41,6±5,9 роки.

Інші види оклюзіопатій «множинні дефекти зубних рядів», «патологічна стертість», «пародонтит», «ятрогенна патологія» та їх комбінації були характерні для пацієнтів у віковому діапазоні від 49 років до 78 років.

При аналізі міофасціальної патології патологічні ознаки (біль, напруга, дискомфорт та інші ознаки, характерні для м'язової форми СНР) для жувальної групи м'язів, виявлені в 97,7% обстежених (одна пацієнтка мала скарги тільки на м'язи шиї), м'язів шиї у 60,8 % та м'язів плечей - у 15,9% пацієнтів.

Ці ознаки виявлялися у різних комбінаціях з переважанням уражень жувальних м'язів і м'язів плечей.

Враховуючи сполучний характер як різною за формою оклюзійної патології, так і міофасціальної патології, лікування пацієнтів включало оклюзійну терапію, ортодонтичні заходи та різні варіанти на завершальному етапі ортопедичного лікування, спрямованого на підтримку досягнутих результатів.

Загалом у лікуванні 44 пацієнтів проведено оклюзіотерапію різними типами кап у 34 пацієнтів, сплінтлайн терапію у 18 пацієнтів, здійснено раціональне протезування різними типами ортопедичних конструкцій 11 пацієнтів.

П'яти пацієнтам, у яких після оклюзіотерапії необхідно було відновити оклюзійні співвідношення з їх реконструкцією, здійснено їх відновлення протезами з фіксацією на телескопічних коронках.

Оклюзіотерапія у сполученні зі сплінтлайнте-рапією здійснена у 15 пацієнтів, середній вік яких склав 26,1±4,1 роки. Із них у одного пацієнта з ортодонтичною патологією, у двох з вторинними деформаціями, у 2-х з ятрогенною патологією, у одного з пародонтитом I-II ступеня.

Оклюзіотерапія у сполученні з наступним відновленням оклюзійних співвідношень протезами на телескопічних коронках здійснена у одного пацієнта 56 років із множинними дефектами зубних рядів.

Оклюзіотерапія, сплінтлайнте-рапія з наступним раціональним протезуванням здійснена 2-м пацієнтам, із них одному 56 років з вторинними деформаціями і ятрогенною патологією та одному пацієнту 19 років із ортодонтичною патологією.

Позитивних результатів лікування міофасціальної патології тільки протезними конструкціями з фіксацією на телескопічних коронках з реконструкцією оклюзійних співвідношень під контролем аксіографії досягнуто у 3-х пацієнтів з множинними дефектами зубних рядів і пародонтитом I-II ступеня.

Оклюзіопатія і «пожиттєва» капа застосована у одного пацієнта 36 років із ортодонтичною патологією.

Висновки

1. Виявлено, що м'язові скронево-нижньощелепні розлади у всіх обстежених пацієнтів були сполучені з різною нозологічною формою зубощелепної патології, серед яких переважали ортодонтична патологія (54,5%) та патологічне прорізування третіх молярів (20,4%) у віці від 23 років до 30 років. Інші види патології даної категорії хворих були характерні для більш старшого віку.

2. У 9.1% пацієнтів виявлена ятрогенна патологія, як наслідок неадекватної стоматологічної допомоги.

3. Ознаками міофасціальної патології у обстежених в 97,7% були задіяні жувальні м'язи, у 60,8% м'язи шиї і у 15,9% м'язи плечей, що вказує на залучення у болісний процес комплексу м'язів.

4. Зубощелепна патологія (оклюзіопатія) та м'язові розлади із залученням м'язів зустрічалися у різних сполученнях та комбінаціях, що вимагає індивідуального комплексного підходу до діагностики та лікування хворих.

5. У лікуванні хворих застосовані різні методи лікування, а саме: оклюзіотерапія різними за типами дії оклюзійних шин, сплінтлайн терапія оригінальним апаратом одночасної дії як оклюзійної шини так і ортодонтичного апарата. Після завершення функціонального періоду лікування для підтримки досягнутих результатів та відновлення функціональної оклюзії після її реконструкції здійснено ортопедичне лікування пацієнтів різними видами ортопедичних конструкцій, в тому числі покривними протезами з фіксацією на телескопічних коронках.

Перспективи подальших досліджень

Аналіз та визначення залежності між суглобовими скронево-нижньощелепними розладами і зубощелепною патологією та методів їх лікування.

Література

1. Антоник М.М. Анализ статической и динамической окклюзии зубных рядов на диагностических моделях / М.М. Антоник, И.Ю. Лебедеко, С.Д. Арутюнов // Российский стоматологический журнал. - 2011. - № 1. - С.4-6.
2. Дмитренко І.А. Особливості діагностики та лікування хворих з дефектами зубних рядів частковими знімними протезами з урахуванням стану скронево-нижньощелепного суглоба : автореф. дис. на здобуття наукового ступеня канд. мед. наук : спец. 14.01.22 «Стоматологія» / І.А. Дмитренко. - К., 2013. - 18 с.
3. Долгалева А.А. Современные методы комплексной диагностики и лечения дисфункции височно-нижнечелюстного сустава / А.А. Долгалева // Клиническая стоматология. - 2007. - № 2. - С. 58-63.
4. Макеев В.Ф. Особливості диференціальної діагностики скронево-нижньощелепних розладів за клінічними і рентгенологічними ознаками / В.Ф. Макеев, У.Д. Телішевська, Р.В. Кулінченко, М.І. Заверуха // Український стоматологічний альманах. - 2011. - № 1 - С. 69-74.
5. Неспрядько В.П. Суглобовий фактор при ортодонтичному лікуванні : матеріали міжнар. конф. «Актуальні проблеми ортодонції» / В.П. Неспрядько, М.С. Драгомирецька, Ю.В. Клітинський. — Львів : ДООО, 2010. - С. 48-50.
6. Новіков В.М. Кореляційні зв'язки між м'язово-суглобовою дисфункцією СНЩС та оклюзійними порушеннями при різних видах прикусів / В.М. Новіков, Ю.С. Лунькова // Проблеми екології та медицини. - 2011. - № 15(3-4). - С. 120-122.
7. Смаглюк Л.В. Структура симптомів дисфункції скронево-нижньощелепного суглоба в залежності від морфофункціонального стану зубощелепної ділянки / Л.В. Смаглюк, Н.М. Трофіменко // Вісник стоматології. - 2005. - № 2. - С. 75-77.
8. Чжу Вей Вей. Взаємозв'язок м'язово-суглобової дисфункції та оклюзійних співвідношень після ортодонтичного лікування у пацієнтів з патологією II класу 1-го та 2-го підкласів за Енглем / Вей Вей Чжу // Новини стоматології. - 2011. - № 2. - С. 64-66.
9. Шейко А.П. Взаємозв'язок оклюзійних порушень і синдрому больової дисфункції / А.П. Шейко // Український стоматологічний альманах. - 2012. - № 2. - С. 124.
10. Шибінський В.Я. Вплив оклюзійних порушень на внутрішні розлади скронево-нижньощелепних суглобів та їх диференціальна діагностика з допомогою магнітно-резонансної томографії : автореф. дис. на здобуття наукового ступеня канд. мед. наук : спец. 14.01.22 «Стоматологія» / В.Я. Шибінський. - Л., 2009. - 20 с.

11. Яценко І.В. Механизм развития симптома мышечно-суставной дисфункции ВНЧС при ортодонтическом лечении аномалий прикуса с удалением третьих моляров : материалы II з'їзду Української асоціації черепно-щелепнолицевих хірургів / І.В. Яценко, О.В. Рыбалов, О.И. Яценко. - К., 2011. - С. 313-316.
12. Kevij R. Temporomandibular disorders and bruxism / R. Kevij, K. Mehulic, A. Dundjer // Minerva Stomatol. - 2007. - Vol. 56, № 7. - P. 393-397.
13. Michelotti A. The role of orthodontics in temporomandibular disorders / A. Michelotti, G. Iodice // J. Oral. Rehabil. - 2010. - № 9. - P. 95-97.
14. Okeson J.P. Nocturnal bruxing ivalents in subjects with sleep disordered breathing and control subjects / J.P. Okeson, B.A. Phillips, D.T. Deny [et al.] // J. Craniomandibular disord. - 1991. - Vol. 5, № 4. - P. 717-727.
15. Tsukiyama Y. An evidence-based assesment of occlusal adjustment as a treatment, for temporomandibular disorders / Y. Tsukiyama, G.T. Kazuyoshi // J. Prosthet. Dent. - 2001. - Vol. 86, № 1. - P. 57-66.

References

1. Antonik M.M. Analiz staticheskoj i dinamičeskoj okkluziji zubnyh rjadov na diagnostičeskih modeljah / M.M. Antonik, I.Ju. Lebedenko, S.D. Arutjunov // Rossijskij stomatologičeskij žurnal. - 2011. - № 1. - S.4-6.
2. Dmitrenko I.A. Osoblivosti diagnostiki ta likuvannja hvorih z defektami zubnyh rjadiv častkovimi znimnimi protezami z urahuvannjam stanu skronevo-nizhn'oshhelepnoho sugloba : avtoref. dis. na zdobuttja naukovogo stupenja kand. med. nauk : spec. 14.01.22 «Stomatologija» / I.A. Dmitrenko. - K., 2013. - 18 s.
3. Dolgalev A.A. Sovremennye metody kompleksnoj diagnostiki i lečenija disfunkcii visočno-nizhnečeljuстного sustava / A.A. Dolgalev // Kliničeskaja stomatologija. - 2007. - № 2. - S. 58-63.
4. Makeev V.F. Osoblivosti diferencial'noї diagnostiki skronevo-nizhn'oshhelepnyh rozladiv za kliničnimi i rentgenologičnimi oznakami / V.F. Makeev, U.D. Telishevs'ka, R.V. Kulichenko, M.I. Zaveruha // Ukraїns'kij stomatologičnij al'manah. - 2011. - № 1 - S. 69-74.
5. Nesprjad'ko V.P. Suglobovij faktor pri ortodontičnomu likuvanni : materialy mizhnar. konf. «Aktual'ni problemi ortodontii» / V.P. Nesprjad'ko, M.S. Dragomirec'ka, Ju.V. Klitins'kij. — L'viv : DOOO, 2010. - S. 48-50.
6. Novikov V.M. Koreljacijni zvjazki mizh m'jazovo-suglobovoju disfunkciju SNSHs ta okkluzijnimi porušennjami pri rıznyh vıdah prikusiv / V.M. Novikov, Ju.S. Lun'kova // Problemi ekologii ta medicini. - 2011. - № 15(3-4). - S. 120-122.
7. Smagljuk L.V. Struktura simptomiv disfunkcii skronevo-nizhn'oshhelepnoho sugloba v zalezhnosti vid morfofunkcional'nogo stanu zuboshhelepnoї dijanki / L.V. Smagljuk, N.M. Trofimenko // Visnik stomatologii. - 2005. - № 2. - S. 75-77.
8. Chzhu Vej Vej. Vzaemozvjazok m'jazovo-suglobovoї disfunkcii ta okkluzijnih spivvidnoshen' pisja ortodontičnoho likuvannja u pacijentiv z patologijeju II klasu 1-go ta 2-go pidklasiv za Englem / Vej Vej Chzhu // Novini stomatologii. - 2011. - № 2. - S. 64-66.
9. Shejko A.P. Vzaemozvjazok okkluzijnih porušen' i sindromu bol'ovoї disfunkcii / A.P. Shejko // Ukraїns'kij stomatologičnij al'manah. - 2012. - № 2. - S. 124.
10. Shibins'kij V.Ja. Vpliv okkluzijnih porušen' na vnutrišni rozladi skronevo-nizhn'oshhelepnyh suglobiv ta ih diferencijna diagnostika z dopomogoj magnitno-rezonansnoї tomografii : avtoref. dis. na zdobuttja naukovogo stupenja kand. med. nauk : spec. 14.01.22 «Stomatologija» / V.Ja. Shibins'kij. - L., 2009. - 20 s.
11. Jacenko I.V. Mehanizm razvitija simptoma myshečno-sustavnoj disfunkcii VNChS pri ortodontičeskom lečenii anomalij prikuse s udaleniem tretih moljarov : materialy II z'їzdu Ukraїns'koї asociacii čerepno-shhelepnoлицевih hirurgiv / I.V. Jacenko, O.V. Rybalov, O.I. Jacenko. - K., 2011. - S. 313-316.
12. Kevij R. Temporomandibular disorders and bruxism / R. Kevij, K. Mehulic, A. Dundjer // Minerva Stomatol. - 2007. - Vol. 56, № 7. - P. 393-397.
13. Michelotti A. The role of orthodontics in temporomandibular disorders / A. Michelotti, G. Iodice // J. Oral. Rehabil. - 2010. - № 9. - P. 95-97.
14. Okeson J.P. Nocturnal bruxing ivalents in subjects with sleep disordered breathing and control subjects / J.P. Okeson, B.A. Phillips, D.T. Deny [et al.] // J. Craniomandibular disord. - 1991. - Vol. 5, № 4. - P. 717-727.
15. Tsukiyama Y. An evidence-based assesment of occlusal adjustment as a treatment, for temporomandibular disorders / Y. Tsukiyama, G.T. Kazuyoshi // J. Prosthet. Dent. - 2001. - Vol. 86, № 1. - P. 57-66.

Реферат

АНАЛИЗ СОСТОЯНИЯ ЗУБОЧЕЛЮСТНОГО КОМПЛЕКСА ПАЦИЕНТОВ С МЫШЕЧНЫМИ ВИСОЧНО-НИЖНЕЧЕЛЮСТНЫМИ РАСТРОЙСТВАМИ И МЕТОДОВ ИХ ЛЕЧЕНИЯ

Рыберт Ю. А.

Ключевые слова: мышечно-суставная дисфункция ВНЧС, патология зубочелюстного комплекса, методики излечения.

Согласно современных взглядам считается, что зубочелюстные деформации, аномалии, нарушения окклюзионных соотношений и функциональной окклюзии, парафункции жевательных мышц играют существенную роль в патогенезе заболеваний височно-нижнечелюстных суставов (ВНЧС). Проведен анализ состояния зубочелюстного комплекса 44 пациентов только с мышечными височно-нижнечелюстными расстройствами и методов их лечения. Выявлено, что мышечные височно-нижнечелюстные расстройства у всех обследованных пациентов сочетались с разной нозологической формой зубочелюстной патологии, среди которых преобладали ортодонтическая патология (54,5%) и патологическое прорезывание третьих моляров (20,4%) в возрасте от 23 до 30 лет. Другие виды патологии данной категории больных были характерны для более старшего возраста. У 9,1% пациентов выявлена ятрогенная патология, как следствие неадекватного стоматологического лечения.

Симптомы миофасциальной патологии были выявлены в жевательных мышцах обследованных пациентов в 97,7%, в 60,8% мышц шеи и 15,9% мышц плечей, что указывает на вовлечение в болевой синдром комплекса мышц.

У больных применены разные методы лечения, а именно: окклюзиотерапия разными по типу действия окклюзионными шинами, сплантайп терапия, оригинальным аппаратом одновременного действия как окклюзионной шины, так и ортодонтического аппарата. После завершения функционального периода лечения для поддержки достигнутых результатов и восстановления функциональной окклюзии, после ее реконструкции проводилось ортопедическое лечение пациентов разными видами ортопедических конструкций, в том числе покрывными протезами с фиксацией на телескопических коронках.

Summary

EVALUATION OF DENTOFACIAL COMPLEX IN PATIENTS WITH TEMPOROMANDIBULAR MUSCLE DISORDERS AND APPROACHES IN THEIR TREATMENT

Rybert Yu. O.

Key words: muscle dysfunction of TMJ, pathology of dentofacial complex, treatment approaches.

Nowadays researchers believe that the dentofacial deformations, abnormalities, deviations in occlusal relations and functional occlusion, parafunctions of masticatory muscles affect the pathogenesis of diseases of temporomandibular joint (TMJ)

Preliminary analysis of the state of dentofacial complex was conducted on 44 patients who had only disorders of temporomandibular muscles. We also considered the methods of their treatment.

It was revealed that disorders of temporomandibular muscles in all examined patients were connected with different clinical entity of dental pathology with the predominance of orthodontic pathology (54.5%) and abnormal eruption of third molars (20.4%) at the age of 23 to 30. Other pathologies of these patients were typical for older age and included 9.1% of patients who had iatrogenic pathology as a result of inappropriate dental care.

Signs of myofascial pathology associated with chewing muscles were found in 97.7% of the patients, with the neck muscles were detected in 60.8% and 15.9% the pathology was associated with the muscles of the shoulders indicating involvement of the complex of muscles in pain syndrome.

Dentofacial pathology (pathological occlusion) and muscle disorders involving different muscles occurred in various combinations require the patient-centred approach to diagnosis and treatment. We tried to apply different treatment approaches in our practice, namely occlusal therapy with occlusal splints of different types of action, splint line therapy using original device acting as both occlusal splint and orthodontic appliance. Orthopaedic therapy of patients with various types of orthopaedic restorations including telescopic crown overdentures were performed upon completion of the functional treatment stage to maintain achieved results and restore functional occlusion after its reconstruction.

УДК 616.314.163-612.086.3-002.2-08

Рябоконт Е.Н., Днестранский В.И.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ОЦЕНКА КАЧЕСТВА ГЕРМЕТИЗАЦИИ КОРНЕВЫХ КАНАЛОВ ПРИ РАЗНЫХ ВИДАХ ИХ ОБРАБОТКИ

Харьковский национальный медицинский университет

Целью исследования была количественная и качественная оценка качества obturации корневого канала силером на основе цинк-оксид-эвгенола после эндофторирования и ультразвуковой активации. Для определения качества герметизации корневого канала были использованы методы растровой сканирующей электронной микроскопии (РСЭМ) и оценки коронаро-апикального микробного подтекания (КАМП). Обработка и пломбирование корневых каналов однокорневых одноканальных зубов, удаленных по ортодонтическим и пародонтальным показаниям, проводилась разными методами: методом центрального штифта; с добавлением глубокого фторирования стенок корневого канала растворами; при глубоком фторировании с добавлением ультразвуковой обработки силера непосредственно в корневом канале в разных режимах. На основании оценки качества пломбирования корневых каналов методом КАМП существенных различий между образцами, обработанными разными способами, не выявлено. Результаты количественной оценки качества пломбирования корневого канала методом РСЭМ показали, что наилучшая герметизация достигнута при глубоком фторировании с ультразвуковой обработкой силера непосредственно в корневом канале. При таком подходе средний размер микрощели между пломбой и стенкой корневого канала составил 1,4 нм, тогда как при традиционной обработке средний размер микрощели составил 10,8 нм.

Ключевые слова: хронический деструктивный периодонтит, глубокое фторирование, микробное подтекание, электронная микроскопия.

Работа выполнена в рамках плановой научной темы кафедры терапевтической стоматологии Харьковского национального медицинского университета «Удосконалення методів діагностики та лікування захворювань пародонту та твердих тканин», № гос. реєстрації 0113U002274.

Несмотря на значительные успехи клинической стоматологии в вопросах профилактики и лечения кариеса, осложненный кариес по-прежнему является одной из самых распространенных патологией твердых тканей зуба. [3]

Эндодонтическое лечение зубов занимает значительное место среди всех терапевтических стоматологических вмешательств при лечении зубов [5]. Эффективность эндодонтического лечения определяется качественным выполнением ряда стоматологических манипуляций: медикаментозной и инструментальной обработки корневых каналов, применением эффективных антибактериальных и противовоспалительных медикаментозных препаратов, их влиянием на систему корневого канала и периапикальные ткани, качественной и герметичной obturацией корневого канала пломбировочным материалом. Во многом окончательная эффективность эндодонтического лечения определяется качеством пломбирования корневого канала. [4,9]

По данным ряда авторов более чем в 60% случаев после успешно проведенного эндодонтического лечения у пациентов могут вновь развиваться как клинические, так и рентгенологические признаки патологии тканей периодонта [10].

В настоящее время, по мнению большинства стоматологов, около 60% случаев неэффективности эндодонтического лечения вызваны неадекватной obturацией системы корневых каналов [2, 14].

Применение операционного микроскопа в ортоградной и микрохирургической эндодонтии имеет ряд преимуществ в прогрессивной стоматологической помощи пациенту. Современные

методики пломбирования корневых каналов жидкой гуттаперчей также требуют больших финансовых затрат [13].

В связи с экономическими проблемами в Украине, качество эндодонтического лечения и пломбирования корневых каналов остается на невысоком уровне. Для постоянной obturации корневых каналов применяются различные группы пломбировочных материалов: на основе оксида цинка и эвгенола (с различными терапевтическими добавками); эпоксидных смол; материалы на основе резорцин-формалина и др. Определение качества пломбировочных материалов для корневых каналов и разработка новых методик для их пломбирования являются одним из направлений повышения качества эндодонтического лечения [1,9].

Герметизм — одно из важнейших свойств obturации. Большое количество работ посвящено решению проблем герметизации корневого канала и соответствия различных групп силеров [7]. Как правило, заполнение канала одной пастой не дает достаточной герметизации и быстро возникает микроподтекание по линии соединения материала и дентина канала и, следовательно, его реинфицирование. [6, 8]

Качество герметичности заполнения корневого канала после пломбирования во многом зависит от степени адгезии силера к стенкам корневого канала и гуттаперчевым штифтам [11].

Таким образом, несмотря на значительное количество исследований проблема качества и эффективности эндодонтического лечения в настоящее время является актуальной.

Цель исследования

Цель исследования — количественная и качественная оценка качества obturации корневого канала силером на основе цинк-оксид-эвгенола после эндодотирования и ультразвуковой активации.

Объект и методы исследования

Оценка качества герметизации корневого канала проводилась двумя методами: микробиологическим методом оценки коронаро-апикального микробного подтекания (КАМП) и методом растровой сканирующей электронной микроскопии (РСЭМ).

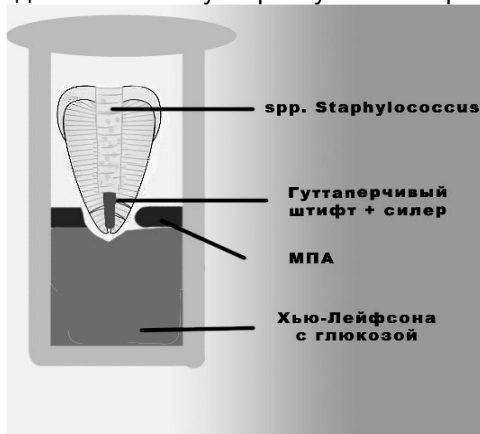
Для определения КАМП были использованы 12 зубов (постоянные резцы и премоляры), удаленные по ортодонтическим показаниям и при заболеваниях пародонта. Подготовленные образцы были разделены на 2 группы, (контрольная и основная). В контрольной группе (3 образца) корневые каналы обрабатывались по традиционной методике, корневой канал оставляли открытым.

Основная группа была разделена еще на 3 подгруппы (по 3 образца в каждой), в зависимости от методики обработки и пломбирования корневого канала. В первой подгруппе основной группы инструментация корневого канала проводилась по традиционной схеме, а пломбирование методом «Мастер-штифт». Во второй подгруппе - по традиционной схеме с добавлением обработки корневого канала растворами для глубокого фторирования (эндодотирование) по 30 с каждой жидкостью перед пломбированием. В третьей подгруппе - по схеме второй подгруппы с добавлением ультразвуковой обработки

силера в корневом канале на этапе пломбирования U-файлом в два подхода по 3 секунды с перерывом в 5 - 9 секунд на средней мощности в режиме «Эндо».

Далее исследуемые зубы во влажной губке помещались в термостат на 24 часа для полного затвердевания силера в корневом канале. Через 24 часа зубы покрывали лаком «Изокол», непокрытой оставалась верхушка корня зуба. Затем пломбировочный материал удалялся в средней трети корня, запломбированной оставалась только апикальная треть. Образец стерилизовался в 3% растворе гипохлорита натрия (Белодез, ВладМива, Россия) в течение 30 минут, после чего промывался дистиллированной водой. После этого образец помещался в пробирку с питательной средой Хью-Лейфсона с глюкозой, которую рекомендуют для дифференциации стафилококков и микрококков по их способности к ферментации глюкозы и МПА [12]. В корневой канал заливалась свежая подорошенная культура *Staphylococcus aureus* (рис. 1). Пробирка герметично закрывалась и инкубировалась при температуре 37 градусов в течение 24 часов. Микробное подтекание оценивали через 7, 14 и 60 суток с начала инкубирования, в качестве эталона использовали цветной показатель питательной среды. Далее микробные колонии пересеивались на питательные среды для подтверждения и идентификации микроорганизмов.

Статистическая обработка результатов исследований проводилась с использованием методов описательной статистики и непараметрического критерия Манна-Уитни.



а



б

Рис.1. Схема эксперимента (а), подготовленная питательная среда для определения коронаро-апикального микробного подтекания (б).

Электронно-микроскопическое исследование качества герметизации корневых каналов проведено после общепринятой и усовершенствованной методик пломбирования. Пломбирование осуществлялось методом центрального штифта с использованием силера на основе ок-

сида цинка с эвгенолом с различными терапевтическими добавками.

Для определения качества герметизации корневого канала методом РСЭМ были использованы 24 зуба (постоянные резцы и премоляры),

удаленные по ортодонтическим показаниям и при заболеваниях пародонта. Для проведения сравнительной оценки разных методов пломбирования корневых каналов все зубы были разделены на 4 группы. В первой группе каналы были запломбированы по традиционной методике методом центрального штифта системой Protaper Universal (Dentsply, USA) и цинк-оксид-эвгенольным силером. Во второй, кроме традиционной хемо-механической обработки корневого канала, проводилось глубокое фторирование стенок корневого канала растворами Ftorcalcit-D (Latus, Украина) перед его окончательным пломбированием по 30 с каждой жидкостью. В третьей группе лечение проводилось по схеме второй группы с добавлением ультразвуковой обработки силера непосредственно в корневом канале U-файлом в два подхода по 3 секунды с перерывом в 5 - 9 секунд на средней мощности в режиме «Эндо». В четвертой группе лечение проводилось по схеме второй группы с добавлением ультразвуковой обработки силера непосредственно в корневом канале U-файлом в два подхода по 3 секунды с перерывом в 5 - 9 секунд на средней мощности в режиме «Скейлинг».

Подготовка зубов к проведению исследований осуществлялась следующим образом: после удаления зубы тщательно промывались проточной водой, далее они помещались на 30 минут в 3% раствор гипохлорита натрия, после чего промывались дистиллированной водой. Корневые каналы подготовленных зубов обрабатывались по традиционной методике: механически методом Crown-Down системой ProTaper S1, S2, F1 (Dentsply, USA), медикаментозная обработка Белодез 3% (ВладМива, Россия), высушивание Protaper Universal Paper Points F1 (Dentsply, USA), пломбирование корневых каналов Canason (Voco, Germany) с гуттаперчей Protaper F1 (Dentsply, USA) методикой мастер-штифт. Далее исследуемые зубы во влажной губке помещались в термостат на 24 часа для полного затвердевания силера в корневом канале.

После затвердевания силера зубы стандартизировались до длины корня 15 мм и распиливались для проведения РСЭМ. Образцы зубов распиливались в поперечном направлении на уровне 3 мм от его верхушки при помощи низкоскоростной отрезной машины, алмазным диском толщиной 300 мкм. Шлифование и полирование поверхностей зубов проводили алмазной пастой до получения зеркальной поверхности. Шлифы промывались в спирте, обезгаживались в вакуумной камере в течение четырех часов, после чего, при помощи электропроводящего клея, монтировались на держатель электронного микроскопа. Для создания проводящего слоя на шлифы напылялся слой платины толщиной 30 нм.

Структура зубов исследовалась методом

РСЭМс использованием микроскопа JSM 7001F (JEOL, Япония) при ускоряющем напряжении 10 кВ. Полученные результаты фотографировались при помощи встроенного в микроскоп компьютерного цифрового фотоаппарата. Далее изображения зубов на полученных микрофотографиях обрабатывались с использованием разработанной нами методики и сравнивались.

Результаты исследования и их обсуждение

Оценка качества герметизации корневого канала методом КАМП показала, что в 1-й группе во всех трех образцах наблюдали изменение цвета уже на 2-е сутки с начала инкубации. Визуальное изменение цвета свидетельствует о просачивании *Spp. Staphylococcus* через корневой канал в питательную среду.

Во всех образцах 2-й группы изменения цвета питательной среды визуально не наблюдались даже на 60 сутки инкубации.

Полученные результаты свидетельствуют об отсутствии КАМП в образцах, которые подготовлены и запломбированы как по традиционной методике, так и по усовершенствованной. Таким образом, методом КАМП показано, что пломбирование корневых каналов цинк-оксид-эвгенольным силером по методике «мастер-штифт» в сочетании с механической обработкой инструментами переменной конусности (ProTaper Dentsply, USA) обеспечивают достаточную герметизацию корневого канала.

Изучение фотографий спилов исследуемых групп зубов, полученных при малых увеличениях, показало, что традиционное пломбирование корневого канала не гарантирует плотного прилегания корневой пломбы к его стенкам и, соответственно, не обеспечивает должного герметизма.

На поперечных спилах срединной части корня зуба (рис. 2) хорошо видны микропространства в силере, а также пространства между корневой пломбой и стенками канала (показано стрелками). Наличие в корневой пломбе таких пустот, не определяемых на рентгеновских снимках, может стать причиной осложнения в отдаленные сроки после лечения.

На фотографиях распилов корней, где использовалась традиционная методика хемо-механической обработки и пломбирования корневого канала (рис. 3), обнаруживаются открытые дентинные каналы (показаны стрелками). Некачественное пломбирование, отсутствие должного герметизма при obturации корневого канала, наличие микропространств между стенкой зуба и корневой пломбой могут привести к реинфицированию дентинных канальцев, что в дальнейшем может привести к развитию воспалительных заболеваний периапикальной области.

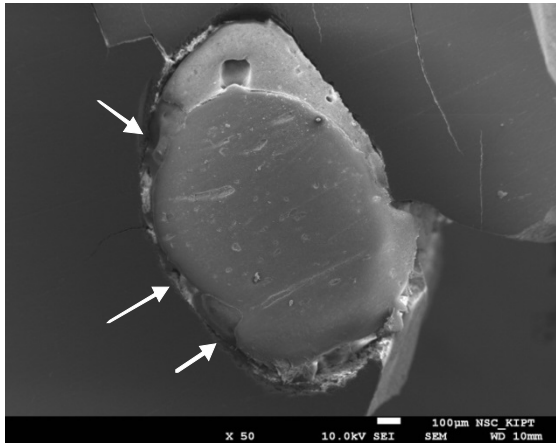


Рис. 2. Поперечний розпил корня зуба запломбованого по традиційній методикі

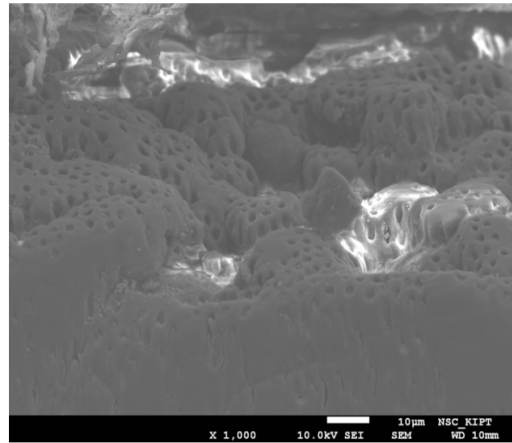


Рис. 3. Відкриті дентинні каналці стінки кореневого каналу (традиційна обробка).

В образцях зубів, отриманих після процедури ендодонтичного фарбування (рис. 4), спостерігаються узорчасті відкладення кристалів на по-

верхності стінки кореневого каналу (показано стрілками).

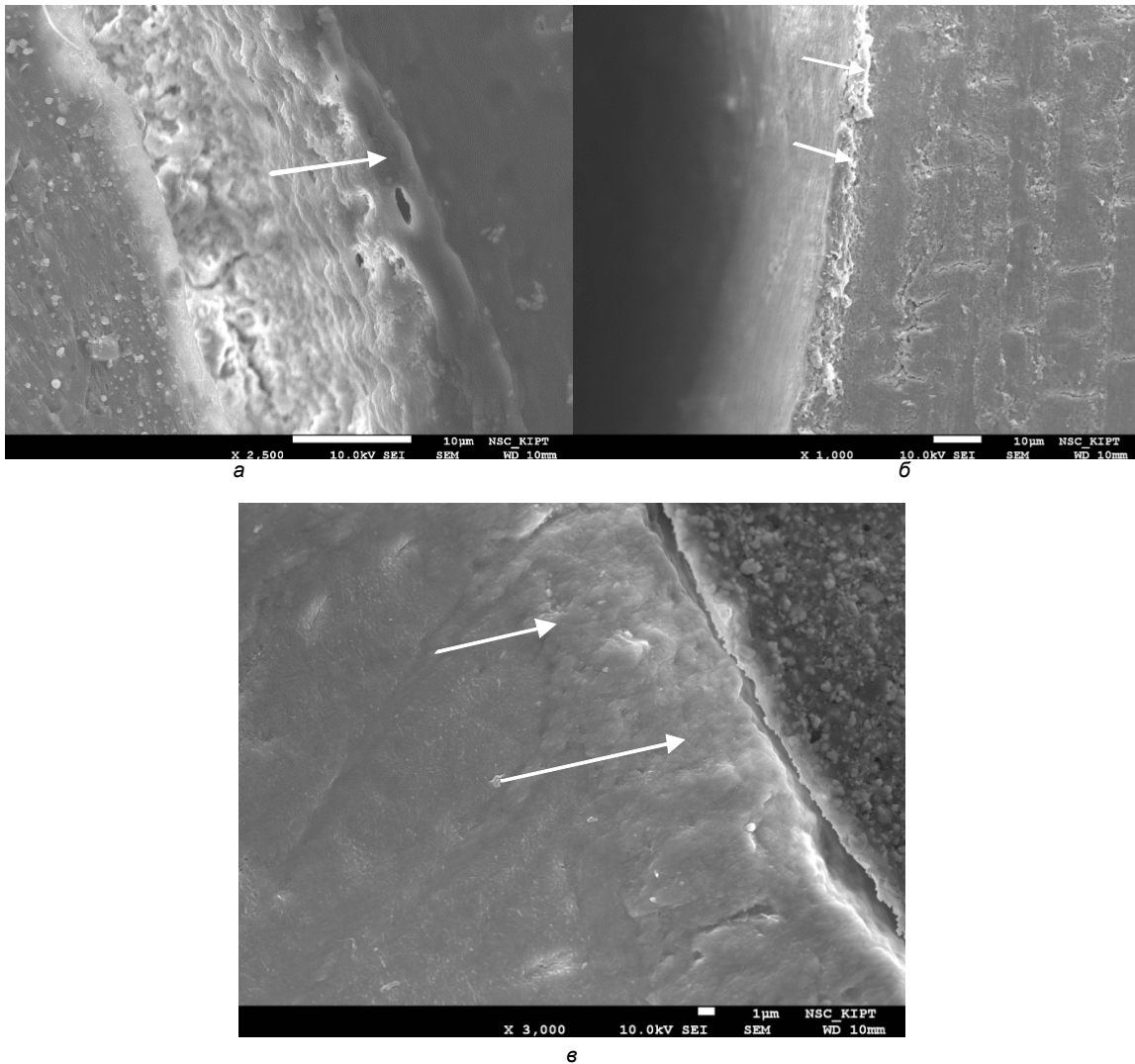


Рис. 4. Стінка кореневого каналу, оброблена розчинами для глибокого фторидування (а – зразок групи 2; б - зразок групи 3; в – зразок групи 4).

По мікрофотографіям видно, що дентин-герметизуюча система запечатала отверс-

тия дентинных канальцев на всем протяжении корневого канала. Проникновение кристаллов в дентинные каналцы наблюдалось на глубине до 15нм. Полученная в результате обработки соль не вымывается тканевой жидкостью и препятствует проникновению и развитию микрофлоры в дентинных канальцах.

Для количественной оценки результатов различных методов обработки корневого канала, полученных с использованием РСЭМ, нами была разработана методика определения размеров микропространств на микрофотографиях. Эти микропространства представляют собой полости, которые образуются между корневой пломбой и стенками корневого канала, что происходит в результате усадки силера после затвердевания, а также из-за особенностей ана-

томии корневого канала.

Методика определения размеров микропространств осуществлялась с использованием программного обеспечения Photoshop CS6. Исходная микрофотография в формате *.bmp (рис. 5) с помощью инструмента «трансформация» поворачивалась так, чтобы исследуемая область (щель) находилась в горизонтальной ориентации. Затем проводилась «Раскройка» участка на пять равных сегментов с использованием сетки, нанесенной на микрофотографию. Крайние участки сетки для измерений не использовались, а по средним четырем перпендикулярам с помощью «Линейки» проводилось измерение расстояния от стенки корневого канала до корневой пломбы (силера) в пикселях. Затем пиксели переводились в нанометры.

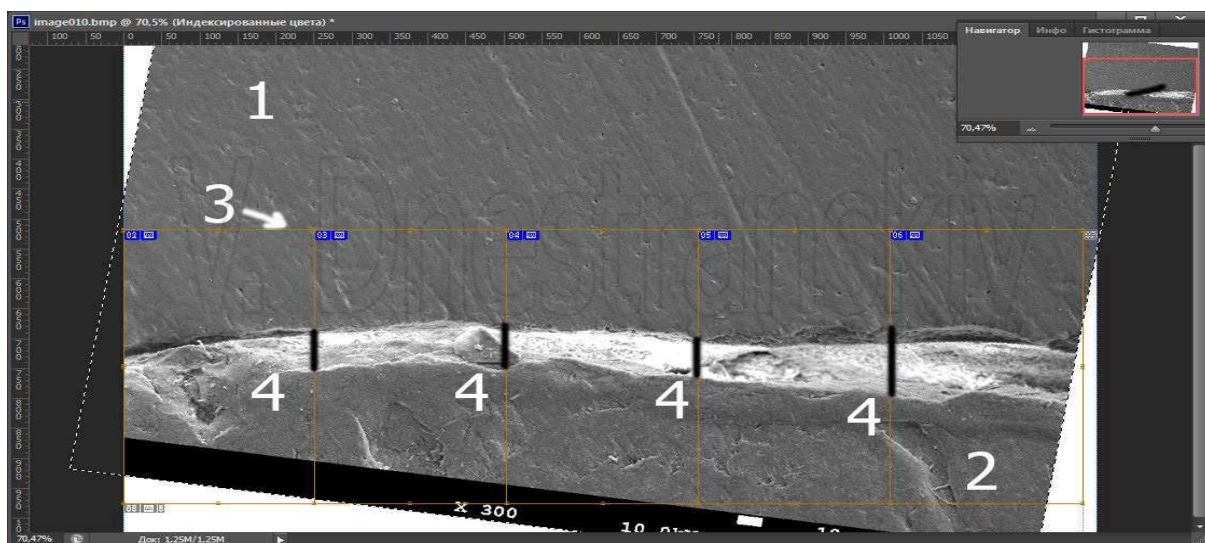
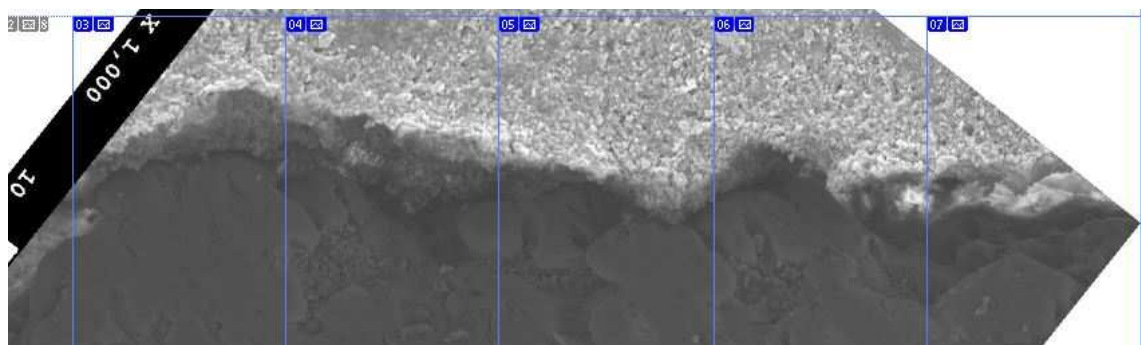


Рис. 5. Микрофотография спила исследуемого зуба: 1 – дентин корня; 2 – эндогерметик; 3 – сетка для проведения измерений; 4 – места проведения измерений.

На рис. 6 представлены образцы микрофотографий спилов зубов с нанесенной измеритель-

ной сеткой при различной методике обработки корневого канала.



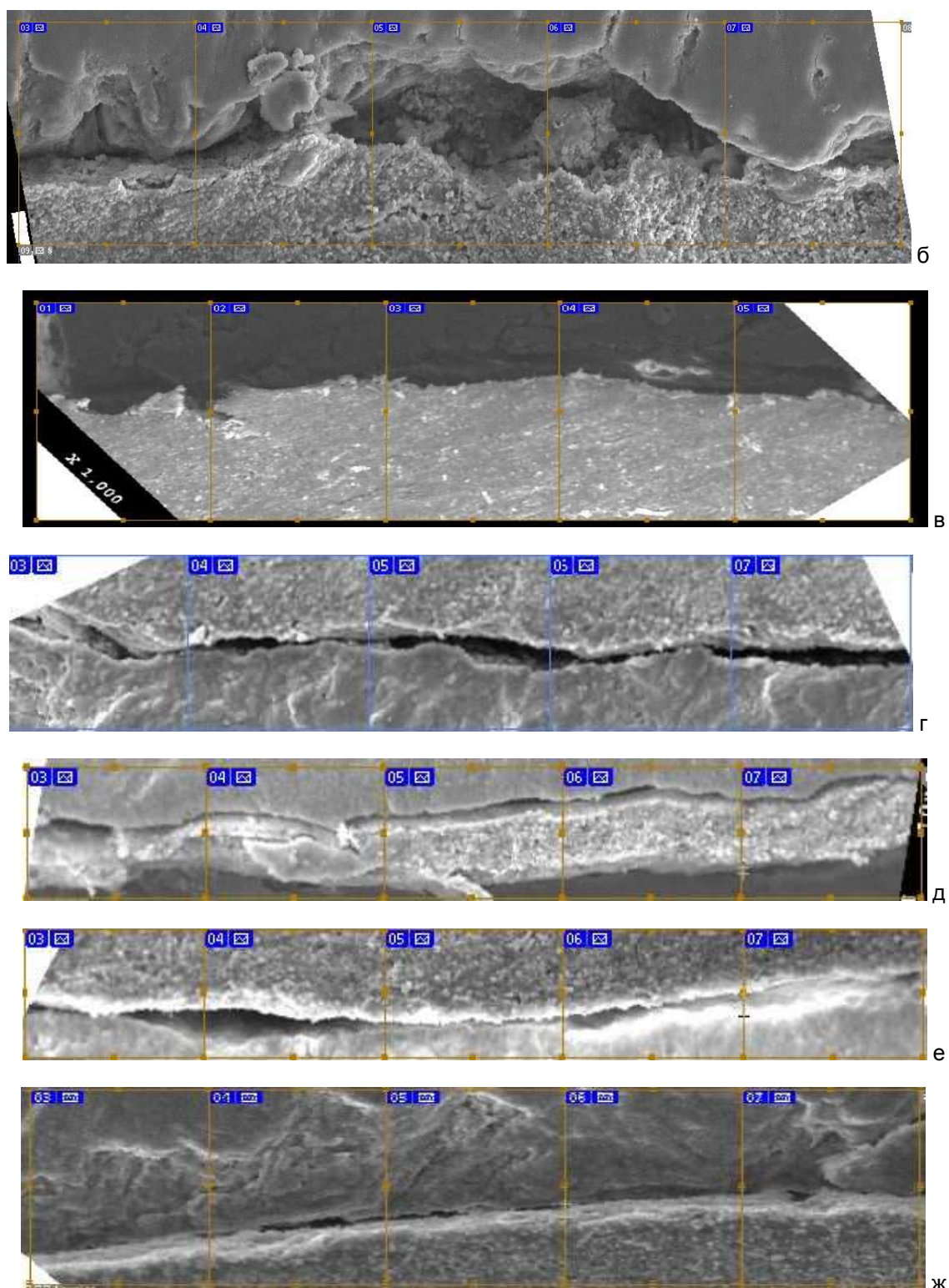


Рис. 6. Микрофотографи сплавів корней зубів при різних методах обробки кореневого каналу (а – образец групи 1; б – образец групи 2; в, г – образцы группы 3; д, е, ж – образцы группы 4).

Результаты проведенных измерений при разных видах обработки корневого канала представлены в табл. 1. Все показатели представлены в пикселях, кроме средних значений, которые также переведены в нанометрах. Сравне-

ние средних значений микропространств при разных видах обработки корневого канала проведено с использованием непараметрического U критерия Манна-Уитни при уровне значимости ($p < 0,01$).

Таблиця 1

Средние величины микропространств между пломбой и стенкой корневого канала при разных способах обработки, пиксели

Группа зубов	Среднее значение (пиксель)	Среднее значение (нм)	Медиана	Мин. значение	Макс. значение	Квартильный размах (25%-75%)
1	118,5	10,8	118,0	96,0	142,0	34,0
2	65,3 ¹	6,1	40,5	9,0	139,0	92,5
3	26,9 ²	2,5	27,0	0,0	75,0	38,0
4	15,1 ^{3,4}	1,4	10,0	0,0	53,0	16,0

Примечание: ¹ – различия в средних значениях между группами 1и2 достоверны;

² - различия в средних значениях между группами 1и3 достоверны;

³ - различия в средних значениях между группами 1и4 достоверны;

⁴ - различия в средних значениях между группами 2и4 достоверны.

Из данных табл. 1 видно, что средний показатель величины микропространств в шлифах колебался от 1,4 нм до 10,8 нм. Достоверно наименьшая величина микрощели 1,4 нм выявлена в образцах группы 4, запломбированных по усовершенствованной методике. В зубах 3 группы она составляла 2,5 нм, во 2-й – 6,1 нм. Самый большой показатель величины микрощели выявлен в зубах, запломбированных по традиционной методике, – 10,8 нм.

Таким образом, при традиционной методике обработки корневого канала краевое прилегание к дентину и гуттаперче недостаточно плотное, что приводит к образованию щелей и множественных микрополостей. При клиническом использовании это может приводить к недостаточной герметичности obturации корневого канала.

Проведение глубокого фторирования стенок корневого канала зуба позволяет надежно, на значительную глубину obturировать отверстия дентинных трубочек, открывающихся в просвет канала. При последующем пломбировании канала трубочки остаются закрытыми. Поэтому, даже при некачественной obturации корневого канала пломбирочным материалом (в результате усадки материала, технической или врачебной ошибки) ликвид не вымывается из дентинных трубочек тканевой жидкостью. Системы глубокого фторирования длительно препятствуют развитию микрофлоры за счет пролонгированного противомикробного действия и способствуют реминерализации перитубулярного дентина и очагов микробной деминерализации, что создает условие для восстановления механической прочности дентина корня зуба и препятствует его фрактурам при жевании.

Использование РСЭМ позволило объективно оценить качество obturации корневого канала и подтвердить эффективность модифицированной методики в сравнении с традиционной.

Таким образом, на основании двух видов исследований качества обработки корневого канала можно сделать следующие выводы:

1. На основании оценки качества пломбирования корневых каналов методом КАМП существенных различий между образцами, обработанными разными способами, не выявлено. Во всех случаях удалось добиться достаточно качественной герметизации корневого канала.
2. Результаты количественной оценки качес-

тва пломбирования корневого канала методом РСЭМ показали, что минимальный размер микрощели 1,4 нм выявлен в образцах, запломбированных по усовершенствованной методике, а максимальный размер микрощели, составивший 10,8 нм, - при использовании традиционной методики.

3. Проведенные исследования показали, что силер при каждой методике пломбирования имел особенности краевого прилегания, характерные для шлифов своей группы. В группе 1 дентинные канальцы стенки корня были открыты, отсутствовало плотное прилегание силера к стенке корневого канала. В группах 3 и 4, где применялась ультразвуковая активация силера, визуально определялось меньшее количество микропространств, по сравнению с 1 и 2 группами. В группах 2, 3 и 4 дентинные канальцы были запечатаны кристаллами дентингерметизирующего ликвида.

Перспективой дальнейших исследований является изучение содержания фтора, фосфора и кальция в корне зуба до и после эндодонтирования методом растровой электронной микроскопии с рентгеновским микроанализом и методом рентгеновского флуоресцентного анализа.

Литература

1. Борисенко А.В. Сравнительная характеристика присоединения силеров разных групп к гуттаперчевым штифтам (электронно-микроскопические исследования) / А.В. Борисенко, Д.Н. Полозок // Современная стоматология. – 2006. – № 1. – С. 13–15.
2. Боровский Е.В. Состояние эндодонтии в цифрах и фактах / Е.В. Боровский // Клиническая стоматология. – 2003. – № 1. – С. 38–40.
3. Голубева С.А. Совершенствование метода дезинфекции корневых каналов при лечении заболеваний пульпы и периодонта : автореф. дис. на соискание научной степени канд. мед. наук : спец. 14.01.14 «Стоматология» / С.А. Голубева. – Москва : Центральный научно-исследовательский институт стоматологии и челюстно-лицевой хирургии, – 2014. — 23 с.
4. Горбунова И.Л. Обоснование выбора препарата для антисептической обработки канала при лечении хронического гранулирующего периодонтита / И.Л. Горбунова, О.К. Федотова // Современные проблемы науки и образования. - 2015. - № 4. - С. 303.
5. Дубова М.А. Современные технологии в эндодонтии. Учебное пособие / М.А. Дубова, Т.А. Шпак, И.В. Корнетова. - СПб. : Издательский дом Петербургского государственного университета, 2005. — 96 с.
6. Куцевляк В.Ф. Оценка композиционных материалов для пломбирования корневых каналов при лечении хронического верхушечного периодонтита / В.Ф. Куцевляк О.В. Любченко // Вісник стоматології. - 2012. - № 4. - С. 44-48.
7. Любченко О.В. Особенности применения фторвыделяющего композита для пломбирования корневых каналов / О.В.Любченко // Вісник стоматології. - 2012. - № 2. - С. 32-34.
8. Назарян Р.С. Морфологическое исследование состояния корневых каналов зубов после эндодонтического лечения, выполненного с применением резорцин-формалиновой смеси / Р.С.

- Назарян, Ю.В. Фоменко, Н.А. Щерблякина [и др.] // Медицина сегодня и завтра. - 2014. - № 1. - С. 14-18.
9. Ніколішин А.К. Терапевтична стоматологія / [А.К. Ніколішин, В.М. Ждан, А.В. Борисенко та ін.; ред. : А. К. Ніколішин]. - Вінниця : Нова Книга, 2012. - Вид. 2-ге, виправл. і доповн. - 679 с.
 10. Рабинович И.М. Отдаленные результаты эффективности лечения хронического апикального периодонтита с применением метода фотодинамической терапии / И.М. Рабинович, М.В. Снегирев, С.А. Голубева // Эндодонтія today. - 2014. - № 1. - С. 10-16.
 11. Северина Т.В. Анализ степени адгезии силлера к корневому каналу и гуттаперчивым штифтам / Т.В. Северина // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. - 2015. - № 3 - С. 667-670.
 12. Bacteriological Analytical Manual, Food and Drug Administration, 8th ed., AOAC International, USA. - 1995. - Режим доступа <http://www.fda.gov/Food/FoodScienceResearch/LaboratoryMethod/s/ucm2006949.htm>.
 13. Bonsor S.J. The use of the operating microscope in general dental practice. Part 2: If you can see it, you can treat it! / S.J. Bonsor // Dent. Update. - 2015. - Jan-Feb; 42(1): 60-2, 65-6. - PubMed PMID: 26062280.
 14. Saidi A Accuracy of Cone-beam Computed Tomography and Periapical Radiography in Endodontically Treated Teeth Evaluation: A Five-Year. Retrospective Study / A. Saidi, A. Naaman, C. Zogheib // J. Int. Oral Health. - 2015. - Vol. 7 (3). - P. 15-9. - PubMed PMID:25878472; PubMed Central PMCID: PMC4385719.

References

1. Borisenko A.V. Sravnitel'naja karakteristika prisoedinenija silerov raznyh grupp k guttaperchivym shiftam (jelektronno-mikroskopicheskie issledovanija) / A.V. Borisenko, D.N. Polozok // Sovremennaja stomatologija. - 2006. - № 1. - S. 13-15.
2. Borovskij E.V. Sostojanie jendodontii v cifrah i faktah / E.V. Borovskij // Klinicheskaja stomatologija. - 2003. - № 1. - S. 38-40.
3. Golubeva S.A. Sovershenstvovanie metoda dezinfekcii kornevych kanalov pri lechenii zabolevanij pul'py i periodonta : avtoref. dis. na soiskanie nauchnoj stepeni kand. med. nauk : spec. 14.01.14 «Stomatologija» / S.A. Golubeva. - Moskva : Central'nyj nauchno-issledovatel'skij institut stomatologii i cheljustno-licevoj hirurgii, - 2014. - 23 s.
4. Gorbunova I.L. Obosnovanie vybora preparata dlja antisepticheskoj obrabotki kanala pri lechenii hronicheskogo granulirujushhego periodontita / I.L. Gorbunova, O.K. Fedotova // Sovremennye problemy nauki i obrazovanija. - 2015. - № 4. - S. 303.
5. Dubova M.A. Sovremennye tehnologii v jendodontii. Uchebnoe posobie / M.A. Dubova, T.A. Shpak, I.V. Kometova. - SPb. : Izdatel'skij dom Peterburgskogo gosudarstvennogo universiteta, 2005. - 96 s.
6. Kucevlyak V.F. Ocenka kompozicionnyh materialov dlja plombirovanija kornevych kanalov pri lechenii hronicheskogo verhushechnogo periodontita / V.F. Kucevlyak O.V. Ljubchenko // Visnik stomatologii. - 2012. - № 4. - S. 44-48.
7. Ljubchenko O.V. Osobennosti primeneniya ftorvydeljajushhego kompozita dlja plombirovanija kornevych kanalov / O.V. Ljubchenko // Visnik stomatologii. - 2012. - № 2. - S. 32-34.
8. Nazarjan R.S. Morfologicheskoe issledovanie sostojanija kornevych kanalov zubov posle jendodonticheskogo lechenija, vypolnennogo s primeneniem rezorcin-formalinovoj smesi / R.S. Nazarjan, Ju.V. Fomenko, N.A. Shhebykina [i dr.] // Medicina s'ogodni i zavtra. - 2014. - № 1. - S. 14-18.
9. Nikolishin A.K. Terapevtichna stomatologija / [A.K. Nikolishin, V.M. Zhdan, A.V. Borisenko ta in.; red. : A. K. Nikolishin]. - Vinnicja : Nova Kniga, 2012. - Vid. 2-ge, vipravl. i dopovn. - 679 s.
10. Rabinovich I.M. Otdalennye rezul'taty jeffektivnosti lechenija hronicheskogo apikal'nogo periodontita s primeneniem metoda fotodinamicheskoj terapii / I.M. Rabinovich, M.V. Snegirev, S.A. Golubeva // Jendodontija today. - 2014. - № 1. - S. 10-16.
11. Severina T.V. Analiz stepeni adgezii sillera k kornevomu kanalu i guttaperchivym shiftam / T.V. Severina // Mezhdunarodnyj zhurnal prikladnyh i fundamental'nyh issledovanij. - 2015. - № 3 - S. 667-670.
12. Bacteriological Analytical Manual, Food and Drug Administration, 8th ed., AOAC International, USA. - 1995. - Rezhim dostupa <http://www.fda.gov/Food/FoodScienceResearch/LaboratoryMethod/s/ucm2006949.htm>.
13. Bonsor S.J. The use of the operating microscope in general dental practice. Part 2: If you can see it, you can treat it! / S.J. Bonsor // Dent. Update. - 2015. - Jan-Feb; 42(1): 60-2, 65-6. - PubMed PMID: 26062280.
14. Saidi A Accuracy of Cone-beam Computed Tomography and Periapical Radiography in Endodontically Treated Teeth Evaluation: A Five-Year. Retrospective Study / A. Saidi, A. Naaman, C. Zogheib // J. Int. Oral Health. - 2015. - Vol. 7 (3). - P. 15-9. - PubMed PMID:25878472; PubMed Central PMCID: PMC4385719.

Реферат

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ОЦІНКА ЯКОСТІ ГЕРМЕТИЗАЦІЇ КОРЕНЕВИХ КАНАЛІВ ПРИ РІЗНИХ ВИДАХ ЇХ ОБРОБКИ
Рябокoнь Є.М., Дністрaнський В.І.

Ключові слова: хронічний деструктивний періодонтит, глибоке фторування, мікробне підтікання, електронна мікроскопія.

Метою дослідження була кількісна та якісна оцінка якості obturaції кореневого каналу силером на основі цинк-оксид-евгенолу після ендофторування та ультразвукової активації. Для визначення якості герметизації кореневого каналу були використані методи растрової скануючої електронної мікроскопії (РSEM) та оцінки коронарно-апикального мікробного підтікання (КАМП). Обробка та пломбування кореневих каналів однокорневих одноканальних зубів, видалених за ортодонтічними та пародонтальними показаннями, проводилася різними методами: методом центрального штифта; з додаванням глибокого фторування стінок кореневого каналу розчинами; при глибокому фторування з додаванням ультразвукової обробки силеру безпосередньо в кореновому каналі в різних режимах. На підставі оцінки якості пломбування кореневих каналів методом КАМП істотних відмінностей між зразками, обробленими різними способами, не виявлено. Результати кількісної оцінки якості пломбування кореневого каналу методом РSEM показали, що найкраща герметизація досягнута при глибокому фторуванні з ультразвуковою обробкою силеру безпосередньо в кореновому каналі. При такому підході середній розмір мікрощілин між пломбою і стінкою кореневого каналу склав 1,4 нм, тоді як при традиційній обробці середній розмір мікрощілин склав 10,8 нм.

Summary

EXPERIMENTAL ASSESSMENT OF QUALITY OF ROOT CANAL SEALING FOLLOWING DIFFERENT TYPES OF CANAL PROCESSING

Ryabokon Ye. M., Dnistranskiy V.I.

Key words: chronic destructive apical periodontitis, deep fluoridation, microbial leakage, electron microscopy.

The aim of the study was a quantitative and qualitative assessment of the quality of root canal obturation by the sealer on the basis of zinc oxide eugenol following the endofluoridation and ultrasonic activation. To determine the quality of sealing, root canal techniques of raster scanning electron microscopy (RSEM) and the evaluation of coronary apical microbial leakage (CAMP) were used. Processing and filling of root canal of single rooted and single-channel teeth, extracted for orthodontic and periodontal reasons, were carried out by different methods: by the method of Central pin; by additional deep fluoridation of the walls of the root

canal solutions; with deep fluoridation, with the additional ultrasonic activation of the sealer directly in the root canal in different modes. Based on the assessment of the quality of root canal filling by the RSEM method, no significant differences between samples processed in different ways were revealed. The results of quantitative evaluation of the quality of root canal filling method RSEM showed that the best sealing was achieved when the fluorination took place with deep ultrasonic treatment sealer directly in the root canal. In this approach, the average size of a microcrack between the filling and the root canal wall was 1.4 nm, whereas in conventional processing the average size of a microcrack was 10.8 nm.

УДК 616.314-089.23

Удод А. А., Драмарецкая С. И.

КЛИНИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ ОПТИМАЛЬНОЙ КОНСТРУКЦИИ АДГЕЗИВНЫХ МОСТОВИДНЫХ ПРОТЕЗОВ

Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького, г. Краматорск

В статье приведены результаты клинического исследования эффективности протезирования малых включенных дефектов зубного ряда в боковом отделе адгезивными мостовидными протезами, изготовленными прямым методом. У пациентов первой и второй групп в опорных зубах формировали полости II класса по Блеку, третьей и четвертой групп – полости с конвергирующими стенками. Армирование протезов проводили тремя стекловолоконными лентами, уложенными горизонтально (у пациентов первой и третьей групп) и в различных плоскостях под углом друг к другу (у пациентов второй и четвертой групп). Клиническую оценку протезов проводили через 6, 12 и 24 месяца по разработанной системе. Наибольшее число отклонений по всем критериям клинической оценки адгезивных мостовидных протезов выявлено у пациентов, у которых в опорных зубах сформированы полости по Блеку и три стекловолоконные ленты уложены горизонтально. У пациентов, у которых формировали полости с конвергирующими стенками, а армирование проводили лентами, расположенными в различных плоскостях для упрочнения каркаса, отклонений было в несколько раз меньше. Такая оптимальная конструкция позволяет добиться высокой анатомо-функциональной и эстетической эффективности протезирования.

Ключевые слова: адгезивные мостовидные протезы, конструкция, клиническая оценка.

Данная работа является фрагментом НИР «Клініко-лабораторне обґрунтування якітєологічних підходів у реставраційній стоматології» (№ гос. реєстрації 0109 У 008735).

В клинической стоматологической практике получили достаточно широкое распространение адгезивные мостовидные протезы (АМП), обладающие определенными преимуществами перед традиционными мостовидными протезами, к числу которых относят их эстетичность, высокую износоустойчивость, минимальную инвазивность [2, 3, 8].

Стабильность и надежность фиксации адгезивных мостовидных протезов в значительной степени зависят от площади опоры, в то время как эстетичность требует щадящего отношения к твердым тканям опорных зубов [1, 11]. Объем препарирования определяется, в том числе, и исходной ситуацией, наличием пломбы или кариозной полости. В случае интактных опорных зубов выбор подходов к препарированию полностью зависит от тактики врача.

В этом направлении проведено большое количество исследований, однако открытыми остаются вопросы, касающиеся оптимального варианта формирования полостей в опорных зубах и максимального упрочнения конструкции адгезивных мостовидных протезов армирующими элементами [1, 5, 10, 11]. Для уменьшения объема удаляемых твердых тканей опорных зубов при прямом изготовлении АМП некоторые авторы предлагают нестандартные подходы к препарированию [1, 11]. В частности, один из

вариантов предполагает формирование вертикальных пропилов параллельно оси зуба, обеспечивающих, с точки зрения автора, наибольшую прочность, эстетичность и, в то же время, минимальную травматичность [1]. Другие авторы считают, что наиболее прочным является адгезивный мостовидный протез, включающий сочетание вкладок типа МОД на премоляре и типа МО на моляре, а наименее прочной конструкцией – как раз описанную выше [6].

Известно, что мостовидный протез и ткани пародонта на участке опорных зубов находятся в наиболее благоприятных условиях, если функциональная нагрузка направлена вдоль оси зубов и приходится на середину промежуточной части [9]. При увеличении длины промежуточной части протеза она может прогибаться, что приводит к перелому. Армирование, как правило, усиливает конструкцию и позволяет выдерживать более высокие нагрузки. В качестве армирующих элементов используют волоконные (в том числе стекловолоконные, арамидные, полиэтиленовые) ленты, балки, нитки. Конструкция АМП должна быть максимально армирована именно в области соединения искусственного зуба с опорными, так как данный участок испытывает значительные разнонаправленные функциональные нагрузки [4, 9, 12].

Таким образом, продолжается поиск оптима-

льной конструкции адгезивных мостовидных протезов, новых подходов к препарированию опорных зубов и армированию, которые позволят изготавливать более прочные, долговечные и эстетичные АМП с достаточной площадью опоры и наименьшей потерей твердых тканей опорных зубов.

Цель исследования

Цель исследования – клиническая оценка адгезивных мостовидных протезов, изготовленных прямым методом, с различным объемом препарирования опорных зубов и различной укладкой стекловолокна.

Материалы и методы исследования

Обследовано 103 пациента в возрасте от 22 до 50 лет, которые имели малые включенные дефекты зубного ряда в боковом отделе протяженностью не более одного зуба.

Всех пациентов распределили на четыре группы. У 27 пациентов первой группы в опорных зубах формировали полости средней глубины II класса по Блеку, где дно и стенки располагались под прямым углом [2]. Армирование конструкций проводили, используя импрегнированную неполимеризованную стекловолоконную ленту Dentapreg Splint PFU, Advanced Dental Material, с продольной укладкой стекловолокна, размер ленты – 0,3 x 3,0 мм, количество волокон – 8400. Три ленты укладывали в горизонтальной плоскости одна сверху предыдущей с прогибом к гребню альвеолярного отростка в области искусственного зуба. У 25 пациентов второй группы препарирование полостей в опорных зубах проводили аналогичным способом, для армирования применяли три такие же стекловолоконные ленты, в полостях ленты располагали горизонтально одна сверху другой, а в области искусственного зуба каждую из этих лент изгибали под углом друг к другу таким образом, чтобы одна была в вертикальной плоскости ближе к вестибулярной части искусственного зуба, а вторая – под углом 45° или параллельно и ближе к оральной поверхности искусственного зуба, третья – в горизонтальной плоскости, параллельно и ближе к жевательной поверхности. В третью группу вошли 26 пациентов, которым в интактных опорных зубах препарировали полости с конвергирующими стенками в дентине под углом 70° к дну полости и отвесными (параллельными) в пределах эмали, формируя, таким образом, ребра жесткости. Ширина входа в полость с жевательной поверхности составляла 1,5 – 2,0 мм. Армирование конструкций проводили так же, как и у пациентов первой группы. В четвертой группе у 25 пациентов в опорных зубах формировали такие полости, как у пациентов третьей группы, а для изготовления армирующего каркаса использовали три стекловолоконные ленты, уложенные аналогично описанному способу у пациентов второй группы.

У всех пациентов адгезивные мостовидные протезы были изготовлены прямым методом из нанофотокомпозиционного материала ENAMEL plus HRi, GDF. Стекловолокно в полостях фиксировали с помощью жидкотекучего нанокompозита ENAMEL plus HRi Flow HF, GDF. Финишную обработку протезов проводили по общепринятой методике.

Клиническую оценку АМП проводили на следующий день после изготовления, а также через 6, 12 и 24 месяца с помощью разработанной системы [7]. Данная система включает следующие клинические критерии: поверхность и цвет искусственного зуба и вкладок или реставраций в опорных зубах; анатомическая форма искусственного зуба и вкладок или реставраций в опорных зубах; краевая целостность вкладок или реставраций в опорных зубах.

Результаты и их обсуждение

На следующий день после изготовления все протезы у пациентов четырех групп по каждому из критериев получили наивысшую оценку «приемлемо», область «превосходно», категория «Romeo» (RAA, RBA, RCA). Они были определены, как протезы, отвечающие всем анатомо-функциональным и эстетическим требованиям.

В ходе осмотра через 6 месяцев у пациентов первой группы по критерию «краевая целостность вкладок или реставраций в опорных зубах» 3 протеза (11,11% от общего количества работ у пациентов этой группы) имели подвижность искусственного зуба вследствие перелома стекловолоконного каркаса, что соответствует оценке «неприемлемо», категория «Victor» (VCA). Этим пациентам изготовили новые АМП и исключили их из исследования. У 2 пациентов по этому же критерию в 2 протезах (7,40% от общего количества) обнаружили дефект глубиной до дентино-эмалевого соединения по краю между нанофотокомпозиционным материалом и твердыми тканями опорных зубов. Протезы оценили как «приемлемо», область «удовлетворительно», категория «Sierra» (SCA). По критерию «поверхность и цвет искусственного зуба и вкладок или реставраций в опорных зубах» в 4 протезах (14,81%) выявлена трещина в нанофотокомпозиционном материале на вестибулярной поверхности искусственного зуба, оценка «неприемлемо», категория «Victor» (VAA). Еще в 4 протезах (14,81%) по критерию «анатомическая форма искусственного зуба и вкладок или реставраций в опорных зубах» выявили скол материала на вестибулярной поверхности искусственного зуба, оценка «неприемлемо», категория «Tango» (TBB). Всем пациентам с выявленными дефектами провели восстановление протезов.

Во второй группе выявили лишь 1 протез (4,00% от общего количества протезов у пациентов группы) с дефектом до дентино-эмалевого соединения на границе нанофотокомпозиционного материала и твердых тканей опорных зу-

бов. Была выставлена оценка «приемлемо», область «удовлетворительно», категория «Sierra» (SCA), и проведено исправление дефекта.

В третьей группе у 2 пациентов выявили перелом 2 конструкций (7,69% от общего количества), протезы соответствовали оценке «неприемлемо», категория «Victor» (VCA). Этим пациентам изготовили новые АМП и исключили из исследования. Еще в 1 протезе (3,84%) обнаружили дефект по краю между материалом и твердыми тканями опорных зубов, оценка «приемлемо», область «удовлетворительно», категория «Sierra» (SCA). По критерию «анатомическая форма искусственного зуба и вкладок или реставраций в опорных зубах» в 5 протезах (19,23%) обнаружили скол материала на вестибулярной и жевательной поверхностях искусственного зуба, оценка «неприемлемо», категория «Tango» (TBB). Выявленные отклонения исправлены путем восстановления.

У пациентов четвертой группы ни в одном случае ни по одному из критериев не выявили отклонений в конструкциях АМП, то есть все протезы получили наивысшие оценки «приемлемо», область «превосходно», категория «Romeo» (RAA, RBA, RCA).

По истечении 12 месяцев вновь наиболее существенные отклонения выявлены у пациентов первой группы. В частности, были обнаружены переломы 4 конструкций АМП (16,66% от оставшихся 24). Протезы соответствовали оценке «неприемлемо», категория «Victor» (VCA), а пациентам, как и в предыдущий срок, изготовили новые АМП. Еще в 3 случаях (12,5%) было выявлено нарушение фиксации протезов, что соответствует оценке «неприемлемо», категория «Victor» (VBA), однако они не имели никаких повреждений и дефектов. Эти протезы были зафиксированы на опорных зубах после адгезивной обработки. В 5 протезах (20,83%) обнаружили скол нанофотокомпозиционного материала в области искусственного зуба, оценка «неприемлемо», категория «Tango» (TBB). По критерию «поверхность и цвет искусственного зуба и вкладок или реставраций в опорных зубах» в 3 протезах (12,50%) выявили трещины в материале, оценка «неприемлемо», категория «Victor» (VAA). По критерию «краевая целостность вкладок или реставраций в опорных зубах» в 4 АМП (16,66%) определили дефекты между нанофотокомпозиционным материалом и твердыми тканями опорных зубов. Эти протезы получили оценку «приемлемо», область «удовлетворительно», категория «Sierra» (SCA). По этому же критерию 3 протеза (12,50%) получили оценку «приемлемо», область «удовлетворительно», категория «Sierra» (SCB), в связи с изменением цвета по краю между материалом и твердыми тканями. Все АМП с выявленными дефектами были восстановлены.

Во второй группе пациентов в 2 случаях

(8,00% от общего количества АМП у пациентов группы) было определено нарушение фиксации АМП без повреждения самой конструкции, оценка «неприемлемо», категория «Victor» (VBA). После обработки протезы были зафиксированы. В 1 случае (4,00%) был диагностирован вторичный кариес в опорном зубе, оценка «неприемлемо», категория «Victor» (VCB), в 5 протезах (20,00%) обнаружили дефекты между материалом и твердыми тканями опорных зубов, в связи с чем эти АМП получили оценку «приемлемо», область «удовлетворительно», категория «Sierra» (SCA). Из-за выявленного краевого окрашивания между нанофотокомполитом и твердыми тканями оценку «приемлемо», область «удовлетворительно», категория «Sierra» (SCB), получили еще 3 протеза (12,50%). В 1 случае (4,00%) обнаружили скол в искусственном зубе, оценка «неприемлемо», категория «Tango» (TBB), и трещину в нанофотокомпозиционном материале, оценка «неприемлемо», категория «Victor» (VAA). Все отклонения были исправлены.

У пациентов третьей группы в данный срок осмотра выявили 5 протезов (20,83% от оставшихся 24) с наличием перелома всей конструкции в области соединения искусственного зуба с опорным. Эти протезы были оценены как «неприемлемо», категория «Victor» (VCA), по критерию «краевая целостность вкладок или реставраций в опорных зубах», они требовали замены, а пациенты были исключены из дальнейшего исследования. В 4 протезах (16,66%) были выявлены сколы нанофотокомпозиционного материала в искусственном зубе, оценка «неприемлемо», категория «Tango» (TBB). Трещины в материале искусственного зуба имели 2 протеза (8,33%), они получили оценку «неприемлемо», категория «Victor» (VAA). Лишь в 1 протезе (4,16%) выявили краевое окрашивание между материалом и твердыми тканями опорного зуба, оценка «приемлемо», область «удовлетворительно», категория «Sierra» (SCB). Выявленные отклонения исправили.

У пациентов четвертой группы дефекты АМП были несущественными. По критерию «анатомическая форма искусственного зуба и вкладок или реставраций в опорных зубах» из-за наличия скола нанофотокомпозиционного материала в искусственном зубе 1 протез (4,00% от общего количества АМП у пациентов группы) был оценен как «неприемлемо», категория «Tango» (TBB). В 1 протезе (4,00%) была выявлена трещина на вестибулярной поверхности искусственного зуба, оценка «неприемлемо», категория «Victor» (VAA), также в 1 протезе (4,00%) был определен дефект по краю между материалом и твердыми тканями, оценка «приемлемо», область «удовлетворительно», категория «Sierra» (SCA). И еще 1 протез (4,00%) оценен как «приемлемо», область «удовлетворительно», категория «Sierra» (SCB), в связи с наличием краевого окрашивания между нанофотокомполитом и твердыми тканями опорного зуба. Все дефек-

ты АМП были исправлены.

Через 24 месяца у пациентов первой группы наибольшее количество отклонений определено по критерию «краевая целостность вкладок или реставраций в опорных зубах», в частности, выявлены переломы 7 протезов (35,00% от оставшихся к данному сроку 20 АМП). Эти адгезивные мостовидные протезы получили оценку «неприемлемо», категория «Victor» (VCA), и заменены на новые. Вторичный кариес в опорных зубах был диагностирован у 3 пациентов, протезы (15,00%) получили оценку «неприемлемо», категория «Victor» (VCB). В 5 протезах (25,00%) обнаружили дефекты по краю между нанофотокомпозитом и твердыми тканями опорных зубов, оценка «приемлемо», область «удовлетворительно», категория «Sierra» (SCA). Такую же оценку «приемлемо», область «удовлетворительно», категория «Sierra», но с кодом SCB, получили из-за краевого окрашивания между нанофотокомпозитом и твердыми тканями опорных зубов еще 4 протеза (20,00%). Нарушение фиксации выявили в 5 протезах (25,00%), оценка «неприемлемо», категория «Victor» (VBA). Конструкции этих АМП не были повреждены, не имели дефектов, поэтому они были повторно зафиксированы на опорных зубах. Еще в 6 протезах (30,00%) был скол нанофотокомпозита в области вестибулярной поверхности искусственного зуба, оценка «неприемлемо», категория «Tango» (TBV). Выявлено также 4 протеза (20,00%) с трещиной в искусственном зубе, оценка «неприемлемо», категория «Victor» (VAA). Следует отметить, что в одном адгезивном мостовидном протезе выявляли, как правило, несколько отклонений по ряду критериев. Все выявленные отклонения были исправлены.

Во второй группе в двух случаях при осмотре выявили вторичный кариес в опорных зубах, протезы (8,00%) получили оценку «неприемлемо», категория «Victor» (VCB). В 4 протезах (16,00%) обнаружили дефекты между нанофотокомпозитом и твердыми тканями, оценка «приемлемо», область «удовлетворительно», категория «Sierra» (SCA). Еще 3 протеза (12,00%) получили оценку «приемлемо», область «удовлетворительно», категория «Sierra» (SCB), из-за наличия краевого окрашивания между материалом и твердыми тканями зубов. Нарушение фиксации АМП без повреждения конструкции выявили в 4 случаях (16,00%), оценка «неприемлемо», категория «Victor» (VBA). Протезы вновь зафиксировали на опорных зубах. По следующему критерию выявлено 3 протеза (12,00%) с трещиной в материале искусственного зуба, в этих случаях была выставлена оценка «неприемлемо», категория «Victor» (VAA). Вновь в 3 протезах (12,00%) выявили скол нанофотокомпозита на вестибулярной поверхности искусственного зуба, вследствие чего эти АМП получили оценку «неприемлемо», категория «Tango» (TBV). Все отклонения были исправлены.

У пациентов третьей группы по критерию «краевая целостность вкладок или реставраций в опорных зубах» обнаружили 6 протезов (31,57% от оставшихся 19) с переломом конструкции в области соединения искусственного зуба с опорным, оценка «неприемлемо», категория «Victor» (VCA). По этому же критерию в опорных зубах 2 протезов (10,52%) выявили вторичный кариес, оценка «неприемлемо», категория «Victor» (VCB). Оценка «приемлемо», область «удовлетворительно», категория «Sierra» (SCA), вследствие выявленного дефекта между нанофотокомпозитом и твердыми тканями опорного зуба получил 1 протез (5,26%). Подобную же оценку «приемлемо», область «удовлетворительно», категория «Sierra» (SCB), получили 2 протеза (10,52%) из-за наличия краевого окрашивания между нанофотокомпозитом и твердыми тканями. В 4 случаях (21,05%) выявлена подвижность протезов вследствие нарушения фиксации без их повреждения, оценка «неприемлемо», категория «Victor» (VBA). Эти АМП зафиксированы. По критерию «анатомическая форма искусственного зуба и вкладок или реставраций в опорных зубах» в 5 протезах (26,31%) обнаружили скол материала искусственного зуба, оценка «неприемлемо», категория «Tango» (TBV). В материале искусственных зубов еще 6 АМП (31,57%) выявили трещины, оценка «неприемлемо», категория «Victor» (VAA). Как правило, в адгезивных мостовидных протезах пациентов этой группы регистрировали несколько отклонений по нескольким критериям. Все многочисленные выявленные дефекты исправили, и лишь в случае перелома АМП изготовили новые протезы.

По истечении 24 месяцев минимальным количеством отклонений было у пациентов четвертой группы. Всего по 1 случаю (4,00% от общего количества АМП) было обнаружено следующих отклонений: скол нанофотокомпозитного материала в искусственном зубе, оценка «неприемлемо», категория «Tango» (TBV); трещина в материале, из которого изготовлен искусственный зуб, оценка «неприемлемо», категория «Victor» (VAA); дефект между материалом и твердыми тканями опорного зуба, оценка «приемлемо», область «удовлетворительно», категория «Sierra» (SCA). Еще 3 протеза (12,00%) оценены как «приемлемо», область «удовлетворительно», категория «Sierra» (SCB), в связи с наличием краевого окрашивания на границе нанофотокомпозита и твердых тканей опорных зубов. У пациентов этой группы ни одного случая перелома конструкции АМП зарегистрировано не было, все остальные незначительные дефекты были легко и быстро исправлены.

Выводы

Таким образом, результаты двухлетнего исследования свидетельствуют о том, что наиболее

льшее число отклонений практически по всем критериям клинической оценки адгезивных мостовидных протезов выявлено у пациентов первой группы, у которых в опорных зубах были сформированы классические полости по Блеку и три стекловолоконные ленты уложены горизонтально. У пациентов четвертой группы в течение всего срока количество отклонений было минимальным, в несколько раз меньше, чем у пациентов первой группы, и связано это с тем, что в опорных зубах этих пациентов формировали полости с конвергирующими стенками в дентине и отвесными в эмали, а армирование проводили тремя стекловолоконными лентами, располагая их в вертикальной и горизонтальной плоскостях так, чтобы обеспечить упрочнение каркаса АМП. Именно такая, с нашей точки зрения, оптимальная конструкция позволяет добиться высокой анатомо-функциональной и эстетической эффективности протезирования малых дефектов зубного ряда в боковом отделе с помощью адгезивных мостовидных протезов.

Перспективы дальнейших исследований

Клинические исследования в дальнейшем будут посвящены усовершенствованию технологии изготовления адгезивных мостовидных протезов, увеличению сроков их эксплуатации. Будут проведены также сравнительные клинические исследования эффективности протезирования адгезивными мостовидными протезами, изготовленными прямым и непрямым методом.

Литература

1. Гришин С.Ю. Восстановление единичных включенных дефектов зубного ряда адгезивными мостовидными протезами с армированием стекловолокном / С.Ю. Гришин, С.Е. Жолудев // *Стоматолог.* – 2007. – №2. – С. 40–44.
2. Дворникова Т.С. Волоконное армирование в повседневной клинической практике. Часть II. Создание адгезивных мостовидных протезов / Т.С. Дворникова // *Институт стоматологии.* – 2009. – №4. – С. 38–41.
3. Кавецкий В.П. Адгезивные мостовидные протезы : учебно-методическое пособие / В.П. Кавецкий, К.М. Поляков. – Минск : БелМАПО, 2009. – 14 с.
4. Лещук С.Е. Особливості розподілу силових навантажень у багатокореновому зубі під дією імітованих оклюзійних сил, визначених методом комп'ютерного моделювання / С.Е. Лещук, Т.С. Мандзюк // *Новини стоматології.* – 2009. – №2. – С. 54–59.
5. Луцкая И.К. Комплексная оценка качества адгезивных волоконных конструкций / И.К. Луцкая, В.П. Кавецкий // *Вестник Витебского государственного медицинского университета.* – 2012. – Т.11, № 2. – С. 158–164.
6. Соколова И.В. Замещение включенных дефектов зубных рядов волоконно-композитными адгезивными мостовидными протезами с опорой на вкладки. Клинико-лабораторное исследование : автореф. дис. на соискание учен. степени канд. мед. наук : спец. 14.0.21 «Стоматология» / И. В. Соколова. – Тверь, 2007. – 20 с.

Реферат

КЛІНІЧНЕ ОБҐРУНТУВАННЯ ОПТИМАЛЬНОЇ КОНСТРУКЦІЇ АДГЕЗИВНИХ МОСТОПОДІБНИХ ПРОТЕЗІВ

Удод О. А., Драмарецька С. І.

Ключові слова: адгезивні мостоподібні протези, конструкція, клінічна оцінка.

У статті наведені результати клінічного дослідження ефективності протезування малих включених дефектів зубного ряду в бічному відділі адгезивними мостоподібними протезами, виготовленими прямим методом. У пацієнтів першої і другої груп в опорних зубах формували порожнини II класу за Блеку, третьої і четвертої груп – порожнини з конвергуючими стінками. Армування протезів проводили трьома скловолоконними стрічками, укладеними горизонтально (у пацієнтів першої та третьої груп) і в

7. Удод О.А. Клінічна система оцінки адгезивних мостоподібних протезів / О.А. Удод, С.І. Драмарецька. – Свідцтво про реєстрацію авторського права на твір №4379; заяв. 14.05.2011 р.
8. Чернявский Ю.П. Современные подходы к устранению малых дефектов зубного ряда / Чернявский Ю.П., Кавецкий В.П. // *Вестник Витебского государственного медицинского университета.* 2011. – Т.10, №1. – С. 145–148.
9. Чуйко А.Н. Некоторые практические вопросы биомеханики мостовидных протезов / А.Н. Чуйко, О.В. Громов // *Стоматолог.* – 2003. – №1. – С. 48–53.
10. Шестопалов М.С. Конструирование мостовидных протезов при малых включенных дефектах зубных рядов с применением шадящих методов препарирования / М.С. Шестопалов // *Стоматология.* – 2007. – №4. – С. 46–49.
11. Шиленко Д.Р. Методика обоснования уровня инвазивности адгезивного мостовидного протеза / Д.Р. Шиленко, А.Б. Беликов, Н.Н. Клепач [и др.] // *Український стоматологічний альманах.* – 2007. – №4. – С. 32–36.
12. Шиленко Д.Р. Обоснование армирования адгезивного мостовидного протеза / Д.Р. Шиленко, К.С. Казакова, А.Н. Елинская, [и др.] // *Світ медицини та біології.* – 2011. – Т.7, №3. – С.138–140.

References

1. Grishin S.Ju. Vosstanovlenie edinichnyh vkluchennyh defektov zubnogo rjada adgezivnymi mostovidnymi protezami s armirovaniem steklovoloenom / S.Ju. Grishin, S.E. Zholudev // *Stomatolog.* – 2007. – №2. – S. 40–44.
2. Dvornikova T.S. Volokonnoe armirovanie v povsednevnoj klinicheskoj praktike. Chast' II. Sozdanie adgezivnyh mostovidnyh protezov / T.S. Dvornikova // *Institut stomatologii.* – 2009. – №4. – С. 38–41.
3. Kaveckij V.P. Adgezivnye mostovidnye protezy : uchebno-metodicheskoe posobie / V.P. Kaveckij, K.M. Poljakov. – Minsk : BelMAPO, 2009. – 14 s.
4. Leshhuk S.E. Osoblivosti rozpodilu silovih navantazhen' u bagatokorenevomu zubi pid dieju imitovanih okluzijnih sil, viznachenih metodom komp'juternogo modeljuvannja / S.E. Leshhuk, E.S. Leshhuk, T.S. Mandzjuk // *Novini stomatologii.* – 2009. – №2. – S. 54–59.
5. Luckaja I.K. Kompleksnaja ocenka kachestva adgezivnyh volokonnyh konstrukcij / I.K. Luckaja, V.P. Kaveckij // *Vestnik Vitebskogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta.* – 2012. – Т.11, № 2. – С. 158–164.
6. Sokolova I.V. Zameshhenie vkluchennyh defektov zubnyh rjadov volokonno-kompozitnymi adgezivnymi mostovidnymi protezami s oporoy na vkladkah. Kliniko-laboratornoe issledovanie : avtoref. dis. na soiskanie uchen. stepeni kand. med. nauk : spec. 14.0.21 «Stomatologija» / I. V. Sokolova. – Tver', 2007. – 20 s.
7. Udod O.A. Klinichna sistema ocinki adgezivnyh mostopodibnih proteziv / O.A. Udod, S.I. Dramarec'ka. – Svidoctvo pro reestraciju avtors'kogo prava na tvir №4379; zajav. 14.05.2011 r.
8. Chernjavskij Ju.P. Sovremennye podhody k ustraneniu malyh defektov zubnogo rjada / Chernjavskij Ju.P., Kaveckij V.P. // *Vestnik Vitebskogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta.* 2011. – Т.10, №1. – С. 145–148.
9. Chujko A.N. Nekotorye prakticheskie voprosy biomehaniki mostovidnyh protezov / A.N. Chujko, O.V. Gromov // *Stomatolog.* – 2003. – №1. – S. 48–53.
10. Shestopalov M.S. Konstruirovanie mostovidnyh protezov pri malyh vkluchennyh defektah zubnyh rjadov s primeneniem shhadjashih metodov preparirovanija / M.S. Shestopalov // *Stomatologija.* – 2007. – №4. – S. 46–49.
11. Shilenko D.R. Metodika obosnovanija urovnja invazivnosti adgezivnogo mostovidnogo proteza / D.R. Shilenko, A.B. Belikov, N.N. Klepach [i dr.] // *Ukrains'kij stomatologichnij al'manah.* – 2007. – №4. – S. 32–36.
12. Shilenko D.R. Obosnovanie armirovanija adgezivnogo mostovidnogo proteza / D.R. Shilenko, K.S. Kazakova, A.N. Elinskaja, [i dr.] // *Svit medicini ta biologii.* – 2011. – Т.7, №3. – S.138–140.

різних площинах під кутом одна до одної (у пацієнтів другої та четвертої груп). Клінічну оцінку протезів проводили через 6, 12 і 24 місяці за розробленою системою. Найбільше число відхилень за всіма критеріями клінічної оцінки адгезивних мостоподібних протезів виявлено у пацієнтів, у яких в опорних зубах сформовані порожнини за Блеком і три скловолоконні стрічки укладені горизонтально. У пацієнтів, у яких формували порожнини з конвергуючими стінками, а армування проводили стрічками, розташованими в різних площинах для зміцнення каркаса, відхилень було в кілька разів менше. Така оптимальна конструкція дозволяє домогтися високої анатомо-функціональної і естетичної ефективності протезування.

Summary

CLINICAL GROUNDS FOR OPTIMAL DESIGN OF ADHESIVE BRIDGES

Udod A. A., Dramaretskaya S. I.

Key words: adhesive bridges, design, clinical evaluation.

This article puts forward the results of clinical studies aimed to evaluate the effectiveness of prosthetic correction of small defects in the lateral dentition area with adhesive bridges made by the direct method. The patients of the first and second groups had their supporting teeth prepared that corresponded to the level of cavities class II by E. Black; the patients of the third and fourth groups had cavities made with converging walls. Denture reinforcing was performed with three glass fibre strips stacked horizontally (in patients first and third groups) and on different planes at an angle to each other (in the patients second and fourth groups). Clinical evaluation of prosthesis was performed in 6, 12 and 24 months on the developed system. The greatest number of defects by all the criteria of clinical evaluation of adhesive bridges was detected in the patients who had in the supporting teeth with cavity made and three Black fibreglass tapes stacked horizontally. The patients who had cavities with converging walls, and the reinforcement with strips arranged in different planes to reinforce carcass deviation, demonstrated defects lower in several times. This optimized design allows us to reach high anatomic and functional and aesthetics and functional effectiveness of prosthetic correction.

УДК 616.31.002:616-089.28/.29

Янішен І.В.

КЛІНІЧНО-ОРІЄНТОВАНІ ТЕХНОЛОГІЇ ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ ЯКОСТІ ЛІКУВАННЯ ПАЦІЄНТІВ МОСТОПОДІБНИМИ ПРОТЕЗАМИ

Харківський національний медичний університет

Для заміщення дефектів зубних рядів невеликої протяжності особливо часто використовують мостоподібні протези. У чому причина їх поширеності як лікувального засобу при ортопедичному лікуванні? По-перше, це незнімні протези і тому більш співзвучні психології хворих, які у більшості своїй з тривогою думають про можливості використання знімних протезів. По-друге, мостоподібні протези, маючи малі розміри і майже позбавлені контакту зі слизовою оболонкою, за винятком краю ясен, легко стріймаються хворими і адаптація до них проходить швидко. По-третє, мостоподібні протези володіють хорошими функціональними властивостями. Головною метою дослідження було вивчення ефективності удосконаленого лікування пацієнтів пластмасовими мостоподібними протезами з добром комплаєнтних комплексів «матеріали - конструкція», для чого було створено дві групи пацієнтів з пластмасовими мостоподібними протезами залежно від застосованих інновацій на клініко-лабораторному етапі. При цьому для кожної із груп застосовувалися альтернативні комплаєнтні комплекси стоматологічних матеріалів. З метою оцінки клінічної ефективності нами визначені достовірні ефекти змін показників гомеостазу та мікроекології РП, якими відрізняється ефект лікування з використанням різних за рівнем комплаєнтних систем матеріалів. Визначено, що використання систем з високою комплаєнтністю матеріалів для виготовлення пластмасових мостоподібних протезів досить суттєво відрізняється від «випадкового добору матеріалів» наступними клінічними ефектами: достовірним ($p < 0,05$) збільшенням швидкості саливації на 19-20%, достовірним ($p < 0,001$) зменшенням активності уреаз РР на 32-33%, достовірним ($p < 0,010$) зменшенням рівня дисбіозу РП на 34-35%, достовірним ($p < 0,050$) зниженням ПІ на 40-42%.

Ключові слова: пластмасові мостоподібні протези, комплаєнтні матеріали, відбитковий матеріал, дисбіоз, ротова рідина.

Дослідження є фрагментом комплексної науково-дослідної програми Харківського національного медичного університету МОЗ України (ректор - чл.-кор. НАМН України, проф. В.М. Лісовий), зокрема НДР кафедри ортопедичної стоматології (науковий консультант - проф. В.П. Голік) «Профілактика, діагностика та лікування основних стоматологічних захворювань», № держ. реєстрації 0113U002274.

Вступ

Як відомо, часткова втрата зубів є одним з найбільш поширених стоматологічних захворю-

вань. При цьому включені дефекти формуються в першу чергу в бічних відділах зубних рядів [6, 7]. Клінічна картина у пацієнтів з включеними дефектами зубних рядів, обумовлених втратою

частини жувальних зубів, досить різноманітна і залежить від багатьох факторів. Основними з них можна назвати наступні: кількість втрачених зубів, вид прикусу, стан твердих тканин пародонту збережених зубів, давність видалення зубів і т. д. [3, 7].

Для заміщення дефектів зубних рядів невеликої протяжності особливо часто використовують мостоподібні протези. У чому причина їх поширеності як лікувального засобу при ортопедичному лікуванні? По-перше, це незнімні протези і тому більш співзвучні психології хворих, які у більшості своїй з тривогою думають про можливість використання знімних протезів. По-друге, мостоподібні протези, які мають малі розміри і майже позбавлені контакту зі слизовою оболонкою, за винятком краю ясен, легко сприймаються хворими, і адаптація до них проходить швидко. По-третє, мостоподібні протези мають хороші функціональні властивості. З їх допомогою відбувається повне відновлення жувальної функції, вони добре утримують створені оклюзійні відносини. По-четверте, сучасні клінічні прийоми і розроблена технологія мостоподібних протезів дозволяють зробити їх досить вигідними в естетичному відношенні [14]. Також мостоподібні протези дозволяють усунути функціональне перевантаження пародонту, скронево-нижньощелепних суглобів і жувальних м'язів і є профілактичним засобом, який попереджає подальше руйнування жувального апарату [15].

Однак успіх протезування мостоподібними протезами буде забезпечений за умови їх правильного планування і конструювання. При не-

дотриманні цих умов виникає ряд ускладнень. Найчастіше це проявляється у виникненні тріщин або сколів керамічного облицювання, спостерігаються переломи металевого каркасу, які є підставою для зняття і переробки протезів [2, 3, 9].

Вибір оптимальної конструкції та якості мостоподібного протеза багато в чому залежить від знання біомеханічних основ розподілу навантаження при тому чи іншому варіанті його конструювання та вибору допоміжних стоматологічних матеріалів. Вивчення питань ефективності ортопедичного лікування дефектів зубного ряду і тривалості функціонування зубних рядів пов'язано з необхідністю удосконалення лікування пацієнтів мостоподібними протезами з вивченням ефективності добору комплаєнтних комплексів «матеріали - конструкція».

Мета дослідження

Мета дослідження полягала у вивченні ефективності удосконаленого лікування пацієнтів пластмасовими мостоподібними протезами з доббором комплаєнтних комплексів «матеріали - конструкція».

Об'єкт і методи дослідження

Залежно від застосованих інновацій на клініко-лабораторному етапі сформовано дві групи пацієнтів з пластмасовими мостоподібними протезами. При цьому, для кожної із груп нами застосовувалися альтернативні комплаєнтні комплекси стоматологічних матеріалів (табл. 1).

Таблиця 1

Розподіл пацієнтів з пластмасовими коронками та комплаєнтними комплексами «матеріал-конструкція»

Пацієнти, осіб	Варіанти застосованих комплаєнтних комплексів «матеріали-конструкція»			
	АВ ₁		АВ ₂	
	абс., ОК	склад комплексу	абс., ОК	склад комплексу
48	23	відбитковий матеріал- «Стомавід», гіпс - «ГВ-Г-10 А-III», воск моделювальний- «GC», лак ізоляційний - «Ізокол-69», пластмаса - "Сінма М+V", цемент - «Компомер», лак покривний - "Сінма М+V"	25	відбитковий матеріал - «Сіеласт К», гіпс - «Base Stone», воск моделювальний - «Влад Міва», лак ізоляційний - «Ізальгін», пластмаса - "Сінма М", цемент- «Fuji Plus», лак покривний - «ЕДА-03»

Примітка: ОК – ортопедична конструкція, АВ₁ – комплекс стоматологічних матеріалів з максимальною та АВ₂ – з мінімальною комплаєнтністю.

Збір змішаної нестимульованої слини для дослідження проводили зранку натщесерце після попереднього полоскання порожнини рота дистильованою водою. Через 3 хвилини після полоскання пацієнти спльовували слину у пробірку протягом 5 хвилин [11].

Визначення рН ротової рідини здійснювали за допомогою універсального індикаторного паперу фірми Фармакос (Сербія) і фірми Мадаус (Німеччина) на основі змін кольору паперових смужок (діагностична шкала – від 5,7 до 7,4). Середній показник концентрації водневих іонів складає 6,5-7,2.

Буферну ємність визначали за методом Krasse [13]: 1 мл ротової рідини змішували з 3

мл 0,005 N розчину соляної кислоти (рН=3,0). Через 5 хвилин в отриманій суміші визначали величину рН. Оцінка ємності буферу: рН>6 – висока; 5<рН<6 – нормальна; рН<5 – низька.

Дослідження в'язкості змішаної слини проводили за допомогою віскозиметру Освальда [12]. Для дослідження брали 5 мл змішаної слини після попередньої стимуляції шляхом уведення в порожнину рота на 10 хвилин ватного тампону, змоченого 5 краплями 1% розчину пілокарпіну.

Методика віскозиметрії полягала в тому, що за допомогою гумової груші набирали слину і дистильовану воду в окремі піпетки приладу, які з'єднані з краном до відмітки „0” і закривали кран. Потім відкривали кран з'єднуючи обидві пі-

петки з трійником, і уважно втягували повітря з обох піпеток одночасно до досягнення стовпчику рідини до відмітки „1”. Приймаючи в'язкість дистильованої води за одиницю методом порівняння визначали в'язкість змішаної слини.

Середнє значення в'язкості ротової рідини - 1,46.

Вимірювання швидкості слиновиділення здійснювали шляхом забору змішаної нестимульованої слини у пробірки протягом 5 – 15 хвилин при вільному її витіканні [12]. Обчислення швидкості слиновиділення:

$$\text{ШС} = \frac{V}{t_v}$$

де ШС – швидкість саливації, мл/хв.; V – об'єм виділеної слини, мл; t_v – час забору слини, хв.

Виділяють 3 типи саливації: 0,03-0,3 мл/хв. – знижена саливація; 0,31-0,6 мл/хв. – нормальна; 0,61-2,4 мл/хв. – підвищена.

Дослідження рН, в'язкості, буферної ємності та швидкості слиновиділення проведені у 48 хворих - у 23 осіб основної та 25 – порівнювальної групи до лікування і через 1 місяць після лікування.

Ступінь дисбіозу порожнини рота визначали ферментативним методом [11]. Основу ферментативного методу складають вивчення порушень в системі орального мікробіоценозу, які відображають стан взаємодії антимікробних систем макроорганізму з мікробами порожнини рота. Показником стану антимікробних систем є фермент лізоцим, активність якого тісно корелює з рівнем неспецифічних факторів захисту ротової порожнини. Активність лізоциму у надосадковій рідині змішаної слини визначали хітиновим методом [10], який оснований на його спорідненості до хітину – полісахариду із панциру раків і крабів. Хітин дуже подібний на полісахариди бактеріальної стінки, лізоцим легко з ним з'єднується, однак розірвати глікозидний зв'язок не може. Активність лізоциму визначали у мкг/мл.

Оцінку ступеня обмінення порожнини рота мікроорганізмами проводили на основі визначення ферменту уреазі, який не виробляється соматичними клітинами, а синтезується більшістю умовно-патогенних і патогенних бактерій, а також деякими рослинними клітинами (сирі бобові продукти харчування).

Метод визначення уреазі (у мкмоль/л) [11] оснований на здатності уреазі ротової рідини розчіплювати сечовину із утворенням аміаку, який кількісно визначають за допомогою реактиву Несслера. Використовуючи середні результати активності уреазі ($U_{\text{контр}}$) і лізоциму ($L_{\text{контр}}$) у групі здорових осіб обчислювали відносну активність цих ферментів ($U_{\text{відн}}$ і $L_{\text{відн}}$) за формулами:

$U_{\text{відн}} = \frac{U_{\text{дослідної групи}}}{U_{\text{контр}}}$	$L_{\text{відн}} = \frac{L_{\text{дослідної групи}}}{L_{\text{контр}}}$
-------------------------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------

Ступінь дисбіозу (СД) порожнини рота визначали за формулою:

$$\text{СД} = \frac{U_{\text{відн}}}{L_{\text{відн}}}$$

В нормі у здорових осіб показник СД дорівнює 1. Виділяють 3 ступені дисбіозу ротової порожнини: 1,5-3 – I ступінь, субклінічно компенсована стадія; 3-9 – II ступінь, клінічно субкомпенсована стадія; 9-20 – III ступінь, клінічно декомпенсована стадія.

Всього проведено 48 досліджень ступеня дисбіозу - у 23 осіб основної та 25 – порівнювальної групи до лікування і через 1 місяць після лікування.

Ступінь впливу незнімних конструкцій зубних протезів на гігієнічну ситуацію в порожнині рота та тканини пародонта є однією із складових їх клінічної ефективності [1]. Виходячи з цього, проведено вивчення гігієнічного стану порожнини рота за показниками індексу Гріна-Верміліона (ОHI-S) та стану тканин пародонта за показником гінгівального індексу Н. Loe, Р. Silness у всіх обстежених хворих основної і порівнювальної груп, а також у осіб групи контролю [5]. Всього проведено по 48 визначень індекса Гріна-Верміліона, Н. Loe, Р. Silness: в основній – 23, в порівнювальній – 25.

Результати дослідження та їх обговорення

Порівняльний аналіз результатів лікування пацієнтів з використанням пластмасових мостоподібних протезів, виготовлених із матеріалів різного рівня комплаєнтності виявив суттєві відмінності змін гомеостатичних властивостей ротової рідини мали дещо інакший характер. До лікування буферна ємність РР в групі АВ₁ становила (5,141±0,43) од та не відрізнялась від групи АВ₂ – (5,118±0,062) од; після лікування, БСРР достовірно (р<0,05) зростає в групі пацієнтів з удоконаленою методикою добору стоматологічних матеріалів (протези з високим рівнем комплаєнтності матеріалів; див. табл. 2, рис.). Вязкість РР, рівні якої достовірно в порівнюваних групах пацієнтів не відрізнялись до лікування (відповідно, (1,544±0,007) од та (1,534±0,013) од), після ортопедичного лікування пластмасовими мостоподібними протезами зменшилась лише серед пацієнтів з висококомплаєнтним комплексом матеріалів для виготовлення протезу до (1,472±0,011) од, тоді як серед пацієнтів групи порівняння достовірно не змінилась, р<0,05.

Слід також зазначити, що і достовірне (р<0,05) підсилення швидкості саливації зареєстроване лише в групі пацієнтів з високим рівнем комплаєнтності стоматологічних матеріалів - з (0,739±0,037) см³/хв до (0,887±0,033) см³/хв, тоді як серед пацієнтів групи АВ₂ приріст швидкості саливації – це лише тенденція до зростання. рН ротової рідини до та після лікування в порівнюваних групах пацієнтів достовірно не змінився. Тобто, підтримка кислотно-лужного стану поро-

жнини рота в групі пацієнтів АВ₁ забезпечувалась підвищенням буферної ємкості ротової рідини, достовірним зменшенням її в'язкості, що сприяло більш активному самоочищенню порожнини рота і підвищенню стійкості пародонта до впливу несприятливих факторів; групі пацієнтів АВ₂ – без змін.

Отже, лише у разі використання висококомплаєнтного комплексу СМ для виготовлення пластмасових мостоподібних протезів можуть досягатися позитивні зміни середовища порожнини рота, що проявляється збільшенням ємкості бікарбонатного буфера та зменшенням в'язкості РР.

Таблиця 2

Показники ротової рідини, гігієни порожнини рота, стану тканин пародонта та рівня галітозу на етапах лікування пластмасовими мостоподібними протезами, що виготовлені із стоматологічних матеріалів різного рівня конструкційної комплаєнтності

Показники	Варіанти клінічного застосування комплаєнтних комплексів «матеріали-конструкція»				
	АВ ₁ , n=23		АВ ₂ , n=25		
	до лікування	після	до лікування	після	
В'язкість РР, од	1,544±0,007	1,472±0,011 ^a	1,534±0,013	1,522±0,011 ^d	
Буферна ємкість РР, од	5,141±0,43	5,339±0,051 ^a	5,118±0,062	5,211±0,081	
pH ротової рідини, од.	6,529±0,016	6,657±0,014 ^a	6,562±0,021	6,618±0,023 ^b	
Слиновиділення, см ³ /хв	0,739±0,037	0,887±0,033 ^a	0,805±0,051	0,857±0,043 ^{b, d}	
Активність уреаз РР	мкмоль/дм ³	6,792±0,108	4,671±0,148 ^a	7,721±0,107	7,605±0,162 ^d
	од.	3,348±0,113	2,253±0,119	3,789±0,093 ^c	3,771±0,076 ^d
Активність лізоциму РР	мкг/см ³	87,06±1,52	86,81±2,03	81,89±1,18 ^c	81,91±1,85
	од.	0,893±0,15	0,899±0,27	0,839±0,14 ^c	0,844±0,11 ^d
Ступінь дисбіозу РР, од	3,816±0,107	2,499±0,117 ^a	4,552±0,128 ^c	4,461±0,114 ^d	
Гріна-Верміліона індекс	1,143±0,068	0,669±0,057 ^a	1,097±0,071	0,967±0,072 ^d	
P.Silness – H.Loe індекс	0,455±0,023	0,384±0,031 ^a	0,382±0,058	0,386±0,051	
Рівень галітозу, ppt	169,5±7,3	132,1±6,1 ^a	179,1±9,7	145,2±4,8 ^b	

Примітка: РР – ротова рідина; АВ₁ – найбільш комплаєнтний та АВ₂ – найменш комплаєнтний комплекс стоматологічних матеріалів, застосованих для виготовлення зубних протезів; ^a – достовірні відмінності на рівні p<0,05 між відповідними показниками до та після лікування з використанням АВ₁; ^b – достовірні відмінності на рівні p<0,05 між відповідними показниками до та після лікування з використанням АВ₂; ^c – достовірні відмінності на рівні p<0,05 між відповідними показниками клінічних груп до лікування; ^d – достовірні відмінності на рівні p<0,05 між відповідними показниками клінічних груп після лікування.

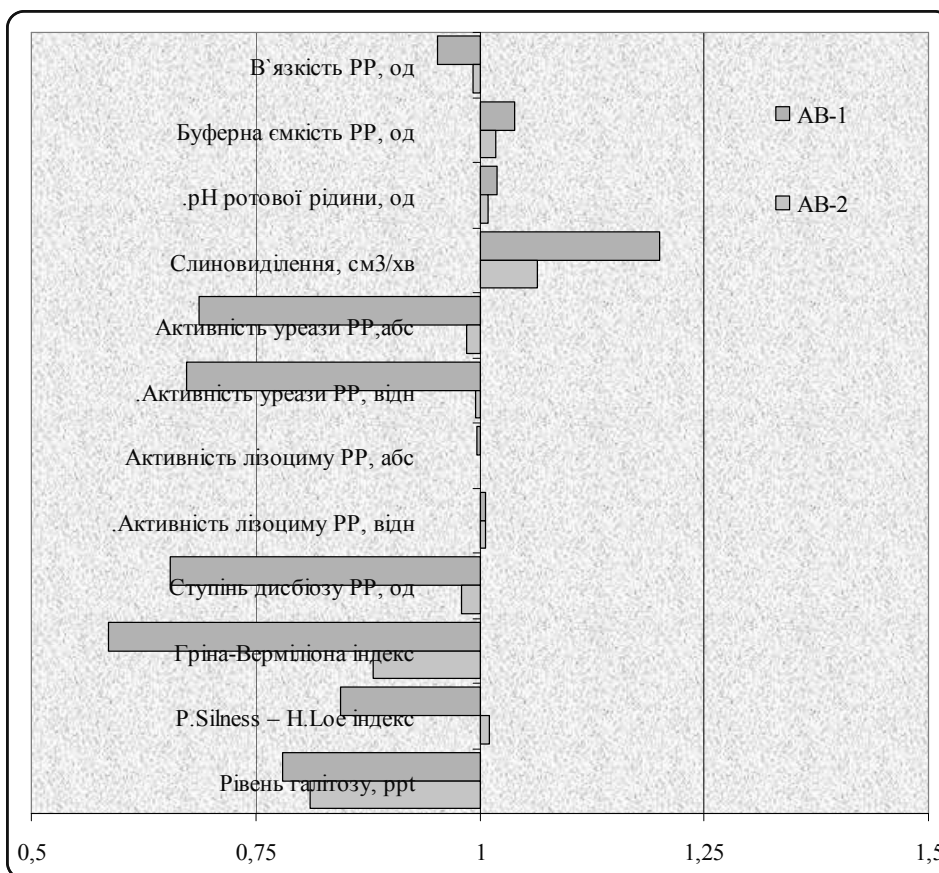


Рис. Зміни стану ротової рідини, гігієни порожнини рота, тканин пародонта та показника галітозу при лікуванні пластмасовими мостоподібними протезами, що виготовлені із стоматологічних матеріалів різного рівня комплаєнтності.

Порівняльний аналіз змін гігієни ротової порожнини, стану ясен і тканин пародонта пацієнтів порівнюваних груп до та після лікування пластмасовими мостоподібними протезами виявив достовірне ($p < 0,05$) покращення стану біотопу ротової порожнини після лікування серед пацієнтів з висококомплаєнтним варіантом добору матеріалів для виготовлення пластмасових коронок. Так, в групі АВ₁ відносний рівень активності мікробного ферменту уреазы зменшився з $(3,348 \pm 0,113)$ од до $(2,253 \pm 0,119)$ од, тоді як в групі порівняння достовірних змін не зареєстровано. Аналіз індексу дисбіозу РП виявив відсутність впливу рівня комплаєнтності на мікробіоценоз РП при протезуванні мостоподібними пластмасовими протезами. Це можна пояснити, з одного боку, відсутністю достовірного підвищення рівня лізоциму в групі пацієнтів АВ₂ (до лікування – $(81,89 \pm 1,18)$ мкг/см³, після – $(81,91 \pm 1,85)$ мкг/см³), а з іншого - значною кількістю елементів зубного ряду, що заміщалися серед пацієнтів групи АВ₁. При цьому зазначимо, що після лікування серед пацієнтів групи АВ₁ виявлено достовірні та значні зміни щодо покращення стану гігієни ротової порожнини (до лікування – $(1,143 \pm 0,068)$ од; після лікування – $(0,669 \pm 0,057)$ од), тоді як у пацієнтів групи АВ₂ цього не зареєстровано (до – $(1,097 \pm 0,071)$ од; після лікування – $(0,967 \pm 0,072)$ од). Окрім того, серед пацієнтів групи АВ₁ зареєстроване достовірне ($p < 0,05$) покращення стану тканин пародонту зі зменшенням індексу Р. Silness – Н. Loe з $(0,455 \pm 0,023)$ од до $(0,384 \pm 0,031)$ од, на відміну від групи порівняння, серед пацієнтів якої цей індекс на етапах лікування практично не змінився (до лікування – $(10,382 \pm 0,058)$ од, після – $(0,386 \pm 0,051)$ од, $p > 0,05$).

Висновки

Таким чином, очевидно, що вивчення ефективності удосконаленого лікування пацієнтів пластмасовими мостоподібними протезами з добром комплаєнтних комплексів «матеріал - конструкція» суттєво покращує якість роботи лікаря-стоматолога-ортопеда, що проявляється досягненням позитивних змін середовища порожнини рота.

З метою оцінки клінічної ефективності були визначені достовірні ефекти змін показників гомеостазу та мікроекології РП, якими відрізняється ефект лікування з використанням різних за рівнем комплаєнтних систем матеріалів. Визначено, що використання систем з високою комплаєнтністю матеріалів для виготовлення пластмасових мостоподібних протезів відрізняється від «випадкового добору матеріалів» наступними клінічними ефектами: достовірним ($p < 0,05$) збільшенням швидкості саливації на 19-20%, достовірним ($p < 0,001$) зменшення активності уреазы

зи РР на 32-33%, достовірним ($p < 0,010$) зменшення рівня дисбіозу РП на 34-35% та достовірним ($p < 0,050$) зниженням ГІ на 40-42%.

Зважаючи на вищевказане, слід зауважити, що перспективи подальшого дослідження добору комплаєнтних комплексів «матеріал - конструкція» є очевидними. Вивчення їх необхідне, оскільки це покращує якість роботи лікаря-стоматолога-ортопеда, що в свою чергу суттєво впливає на якість життя пацієнта.

Література

1. Анисимова С.В. Специфика ортопедического лечения цельнокерамическими мостовидными зубными протезами / С.В. Анисимова, И.Ю. Лебеденко, М.А. Румянцев, Н.Н. Мальгин // Российский стоматологический журнал. – 2005. – № 4. – С. 43-47.
2. Арутюнов С.Д. Критерии прочности и долговременности временных несъемных зубных протезов / С.Д. Арутюнов, В.А. Ерошин, А.А. Перевезенцева // Институт стоматологии. – 2010. – № 4. – С. 84-85.
3. Воложин А.И. Использование математической модели взаимодействия зубов и опорных тканей челюсти при протезировании металлокерамическими протезами / А.И. Воложин, В.А. Маркин // Труды 5-го съезда Стоматологической Ассоциации России. – Москва, 1999. – С. 303-306.
4. Гажва С.И. Анализ ошибок и осложнений при протезировании с применением несъемных ортопедических конструкций / С.И. Гажва, О.А. Пашинян // Стоматология. – 2010. – Т. 89, № 2. – С. 65-69.
5. Данилевский Н.Ф. Заболевания пародонта: учебное пособие / Н.Ф. Данилевский, А.В. Борисенко. – Киев : «Здоров'я», 2000. – 462 с.
6. Жулев Е.Н. Ортопедическая стоматология. Фантомный курс: Учебник / Е.Н. Жулев, Н.В. Курякина, Н.В. Митин / Под ред. Е.Н. Жулева. – М. : ООО «Медицинское информационное агентство», 2011. – 720 с.
7. Жулев Е.Н. Ортопедическая стоматология: Учебник / Е.Н. Жулев. – М. : ООО «Медицинское информационное агентство», 2012. – 834 с.
8. Копейкин В.Н. Ортопедическая стоматология / В.Н. Копейкин. – М. : Медицина, 2001. – С. 146-147.
9. Козн М. Междисциплинарное планирование стоматологического лечения. Принципы, цели, практическое применение / М. Козн. – ООО «Азбука стоматолога», 2012. – 327 с.
10. Левицкий А.П. Лизоцим вместо антибиотиков / А.П. Левицкий. – Одесса : КП ОГТ, 2005. – 74 с.
11. Левицкий А.П. Ферментативный метод определения дисбиоза полости рта для скрининга про- и пребиотиков: метод, рекоменд. / А.П. Левицкий, О.А. Макаренко, И.А. Селиванская. – Киев, 2007. – 22 с.
12. Мащенко І.С. Лікування і профілактика карієсу зубів: навчальний посібник з терапевтичної стоматології / І.С. Мащенко, Т.П. Кравець. – Д. : АРТ-ПРЕС, 2003. – 226 с.
13. Михальченко В.Ф. Диагностика и дифференциальная диагностика кариеса зубов и его осложнений : учебное пособие / Михальченко В.Ф., Рукавишников Л.И., Триголос Н.Н., Попова А.Н. – М. : АОр НПП «Джангар», 2006. – С. 20-21.
14. Щербак А.С. Ортопедическая стоматология. Изд. 5-е, испр. / А.С. Щербак, Е.И. Гаврилов, В.Н. Трезубов. – СПб, 2007. – 231 с.
15. Бакалов В.Н. Показания, противопоказания, клиническое обоснование к применению мостовидных протезов [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://www.stomfak.ru/ortopedicheskaya-stomatologiya/pokazaniya-protivopokazaniya-klinicheskoe-obosnovanie-k-primeniyu-mostovidnyh-protvezov.html>. – Дата звернення: 26.02.2016.

References

1. Anisimova S.V. Specificity of orthopedic treatment of complete ceramic fixed dental prostheses / S.V. Anisimova, I.Yu. Lebedenko, M.A. Rumjancev, N.N. Mal'ginov // Rossijskij stomatologicheskij zhurnal. – 2005. – № 4. – S. 43-47.
2. Arutjunov S.D. Kriterii prochnosti i dolgovremennosti vremennyh nes'emnyh zubnyh protezov / S.D. Arutjunov, V.A. Eroshin, A.A. Perevezenceva // Institut stomatologii. – 2010. – № 4. – S. 84-85.
3. Volozhin A.I. Ispol'zovanie matematicheskoy modeli vzaimodejstviya zubov i opornyh tkanej cheljusti pri protezirovanii metallokeramicheskimi protezami / A.I. Volozhin, V.A. Markin // Trudy 5-go s'ezda Stomatologicheskoy Assotsiacii Rossii. – Moskva, 1999. – S. 303-306.

- Gazhva S.I. Analiz oshibok i oslozhnenij pri protezirovanii s primeneniem nesъemnyh ortopedicheskikh konstrukcij / S.I. Gazhva, O.A. Pashinjan // Stomatologija. – 2010. – Т. 89, № 2. – С. 65-69.
- Danilevskij N.F. Zabolevaniya parodonta: uchebnoe posobie / N.F. Danilevskij, A.V. Borisenko. – Kiev : «Zdorov'ja», 2000. – 462 s.
- Zhulev E.N. Ortopedicheskaja stomatologija. Fantomnyj kurs: Uchebnik / E.N. Zhulev, N.V. Kurjakina, N.V. Mitin / Pod red. E.N. Zhuleva. – М. : ОО «Medicinskoe informacionnoe agentstvo», 2011. – 720 s.
- Zhulev E.N. Ortopedicheskaja stomatologija: Uchebnik / E.N. Zhulev. – М. : ОО «Medicinskoe informacionnoe agentstvo», 2012. – 834 s.
- Kopejkin V.N. Ortopedicheskaja stomatologija / V.N. Kopejkin.. – М. : Medicina, 2001. – С. 146-147.
- Kojen M. Mezhdisciplinarnoe planirovanie stomatologicheskogo lechenija. Principy, celi, prakticheskoe primenenie / M. Kojen. – ОО «Azбука stomatologa, 2012. – 327 s.
- Levickij A.P. Lizocim vmesto antibiotikov / A.P. Levickij. – Odessa : KP OGT, 2005. – 74 s.
- Levickij A.P. Fermentativnyj metod opredelenija disbioza polosti rta dlja skringinga pro- i prebiotikov: metod. rekomend. / A.P. Levickij, O.A. Makarenko, I.A. Selivanskaja. – Kiev, 2007. – 22 s.
- Mashhenko I.S. Likuvannja i profilaktika kariesu zubiv: navchal'nij posibnik z terapevtichnoju stomatologij / I.S. Mashhenko, T.P. Kravec'. – D. : ART-PRES, 2003. – 226 s.
- Mihal'chenko V.F. Diagnostika i differencial'naja diagnostika kariesa zubov i ego oslozhnenij : uchebnoe posobie / Mihal'chenko V.F., Rukavishnikova L.I., Trigolos N.N., Popova A.N. – М. : АО NPP «Dzhangar», 2006. – С. 20-21.
- Shherbakov A.S. Ortopedicheskaja stomatologija. Izd. 5-e, ispr. / A.S. Shherbakov, E.I. Gavrilov, V.N. Trezubov. – SPb, 2007. – 231s.
- Bakalov V.N. Pokazaniya, protivopokazaniya, klinicheskoe obosnovanie k primeneniju mostovidnyh protezov [Elektronnij resurs]. – Rezhim dostupu: <http://www.stomfak.ru/ortopedicheskaya-stomatologiya/pokazaniya-protivopokazaniya-klinicheskoe-obosnovanie-k-primeneniyu-mostovidnyh-protezov.html>. – Data zvernennja: 26.02.2016.

Реферат

КЛИНИЧЕСКИ-ОРИЕНТИРОВАННЫЕ ТЕХНОЛОГИИ ОБЕСПЕЧЕНИЯ КАЧЕСТВА ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ МОСТОВИДНЫМИ ПРОТЕЗАМИ

Янишен И.В.

Ключевые слова: пластмассовые мостовидные протезы, комплаэнтные материалы, оттисковой материал, дисбиоз, ротовая жидкость.

Для замещения дефектов зубных рядов небольшой протяженности особенно часто используют мостовидные протезы. В чем причина их распространенности в качестве лечебного средства при ортопедическом лечении? Во-первых, это несъемные протезы и поэтому более созвучны психологии больных, которые в большинстве своем с тревогой думают о возможности использования съемных протезов. Во-вторых, мостовидные протезы, которые, имея малые размеры, почти лишены контакта со слизистой оболочкой, за исключением края десны, легко воспринимаются больными, и адаптация к ним проходит быстро. В-третьих, мостовидные протезы обладают хорошими функциональными свойствами. Главной целью исследования было изучение эффективности усовершенствованного лечения пациентов пластмассовыми мостовидными протезами с подбором комплаэнтных комплексов «материалы - конструкция», для чего были созданы две группы пациентов с пластмассовыми мостовидными протезами в зависимости от примененных инноваций на клинико-лабораторном этапе. При этом для каждой из групп применялись альтернативные комплаэнтные комплексы стоматологических материалов. С целью оценки клинической эффективности нами определены достоверные эффекты изменений показателей гомеостаза и микроэкологии РП, которыми отличается эффект лечения с использованием различных по уровню комплаэнтных систем материалов. Определено, что использование систем с высокой комплаэнтностью материалов для изготовления пластмассовых мостовидных протезов достаточно существенно отличается от «случайного отбора материалов» следующими клиническими эффектами: достоверным ($p < 0,05$) увеличением скорости слюноотделения на 19-20%, достоверным ($p < 0,001$) уменьшением активности уреазы РР на 32-33%, достоверным ($p < 0,010$) снижением уровня дисбиоза РП на 34-35%, достоверным ($p < 0,050$) снижением ГИ на 40-42%.

Summary

CLINICAL-ORIENTED TECHNOLOGIES IN ENSURING QUALITY CARE FOR PROSTHETIC CORRECTION WITH PLASTIC BRIDGE DENTURES

Yanishen I. V.

Key words: plastic bridge dentures, compliant materials, impression material, disbiosis, oral fluid.

Bridge dentures are often used for dental restoration of small dentition defects. Firstly, it is a fixed structure, and secondly, bridge dentures, having a small size, and being almost deprived of contact with the mucous membrane, except for the gingival margin, are well tolerated by patients, and adaptation to them is quick. Thirdly, bridge dentures maximally restore functional properties.

The purpose of the research was to study the efficiency of advanced treatment of patients with bridge dentures, supplemented with compliant complexes of the "material-design" type.

Objects and methods. Two groups of patients with plastic bridge dentures were formed according to the applied innovations at the clinical laboratory stage. In this case, the alternative compliant complexes of dental materials were applied for each of the groups. To evaluate the clinical efficacy, we defined the evident effects of the changes of rates of homeostasis and oral microenvironment, which differs in the effect of the treatment with the use of materials with different levels of compliant systems.

Results and Discussion. Importantly, positive changes in oral hygiene can be achieved only by application of dental materials with enhanced compliancy, used for plastic bridge denture making, revealed by the increasing capacity of bicarbonate buffer and lowering of oral fluid viscosity. A comparative analysis of changes in oral hygiene, gums and periodontal tissue of patients with plastic bridge dentures from

comparison groups before and after the treatment showed a reliable ($p < 0.05$) improvement of patients oral biotope after the treatment with high-compliant dental material, used for plastic crowns making. In this way, the relative level of activity of microbial enzyme urease decreased in Group AB₁ from (3.348 ± 0.113) units to (2.253 ± 0.119) units, whereas in the comparison group no significant changes were registered. The analysis of the oral disbiosis index revealed the absence of influence of the compliancy level onto the oral microbiocenosis in plastic bridges prosthodontics. This can be explained, on the one hand, by the absence of the reliable increase of the lysozyme level in Group AB₂ (before: (81.89 ± 1.18) mkg/cm³, after: (81.91 ± 1.85) mkg/cm³), and on the other hand by the significant number of dental elements, being restored among patients from Group AA₁. Notably, the reliable and significant changes in improvement of state of oral hygiene have been detected among patients from Group AB₁ after treatment (before: (1.143 ± 0.068) uts; after: (0.669 ± 0.057) uts), whereas in patients from Group AB₂ no changes have been registered before: (1.097 ± 0.071) uts; after: (0.967 ± 0.072) uts). Furthermore, a reliable ($p < 0.05$) improvement of periodontal tissues state has been registered with lowering of P. Silness – H. Loe index from (0.455 ± 0.023) uts to (0.384 ± 0.031) uts, in contrast to the group of comparison, where no significant changes were noted during the stages of treatment (before: (10.382 ± 0.058) uts, after: (0.386 ± 0.051) uts, > 0.05).

Conclusions. Consequently, it is obvious that the study of the efficiency of the advanced treatment of patients with plastic bridge dentures, supplemented with compliant complexes of the “material-design” type significantly improves the working quality of a prosthetist, revealed by the achievement of positive changes in the oral hygiene.

Perspectives of further research will encompass the follow selection of dental materials with high compliancy of the “material-design” type. The analysis of such materials is crucial for a prosthetist, since it enhances the quality of service provided, positively influencing the patient’s quality of life.

КЛІНІЧНА МЕДИЦИНА

УДК 616.12.-005.4:616.12-073.7]-089

Аксьонов Є.В.

ДОСЛІДЖЕННЯ ФУНКЦІОНАЛЬНОГО СТАНУ ЕНДОТЕЛІЮ У ПАЦІЄНТІВ З ІШЕМІЧНОЮ ХВОРОБОЮ СЕРЦЯ ПРИ ПРОВЕДЕННІ ІНТЕРВЕНЦІЙНИХ ПРОЦЕДУР

Національний інститут серцево-судинної хірургії ім. М.М. Амосова НАМН України, м. Київ

Робота присвячена дослідженню функціонального стану ендотелію у пацієнтів з ішемічною хворобою серця (ІХС) при проведенні інтервенційних процедур. В групу дослідження увійшло 100 пацієнтів (основна група – 78 пацієнтів, контрольна група – 22 пацієнта). В основну групу увійшли хворі з ІХС, віком від 58 до 72 років (52 чоловіків і 26 жінок), яким проводилися діагностичні та лікувальні інтервенційні процедури з приводу даної патології. Група контролю була представлена практично здоровими донорами крові у віці від 25 до 37 років (12 чоловіків і 10 жінок). На момент госпіталізації всі хворі основної групи мали III - IV ф.к. по NYHA: 46 пацієнтів (58,97%) мали III ф.к. по NYHA, 32 пацієнта (41,03%) мали IV ф.к. по NYHA. По Канадській класифікації стенокардії ці пацієнти розподілялися в такий спосіб: II ф.к. – 43 пацієнта (55,1%), III ф.к. – 35 пацієнтів (44,9%). Крім рутинної реєстрації показників клінічного стану пацієнтів, цільове обстеження включало визначення функціонального стану ендотелію (рівень нітратів у плазмі та еритроцитах, зміст L-аргініну, кількість десквамованих ендотеліоцитів (ДЕ) в плазмі крові). Отримані дані свідчать, що у пацієнтів з ІХС спостерігалася виражена ендотеліальна дисфункція, про що свідчили показники нижчого рівня NO_3^- і L-аргініну на тлі більш високого числа ДЕ в порівнянні з групою контролю. У пацієнтів з нестабільною стенокардією рівень ендотеліальної дисфункції був більш вираженим, порівняно з пацієнтами зі стабільною стенокардією, що виражалось в зниженні рівня NO_3^- , показників L-аргініну і підвищеному числі ДЕ. Зміни вищевказаних показників ендотеліальної дисфункції безпосередньо залежали як від кількості уражених коронарних артерій, так і від ступеня виявленого стенозу.

Ключові слова: ішемічна хвороба серця, ускладнення інтервенційних процедур, дисфункція ендотелію.

Дана робота є фрагментом НДР «Система забезпечення безпеки при рентгеноваскулярних втручаннях у хворих на ІХС», № держ. реєстрації 0114U006459.

Вступ

Провідне місце серед причин смертності населення займають захворювання системи кровообігу, серед яких провідне місце належить ішемічній хворобі серця (ІХС), яка стала найбільшою загрозою для здоров'я населення в усьому світі [5].

Так, у країнах з високим рівнем доходу від ІХС щорічно помирає 1 млн. 420 тисяч осіб [7], а витрати на лікування цього захворювання тільки в США становлять 165,4 млн. доларів [5].

За оцінками Американської кардіологічної асоціації в США у 17,6 млн. осіб діагностовано ІХС, з них 0,2 млн. мають стабільну стенокардію напруги, а 8,5 млн. – перенесли гострий інфаркт міокарда [8].

Україна посідає одне з перших місць в Європі за показниками смертності від хвороб системи кровообігу (у тому числі й ІХС) (459,48 на 100 000 населення), які істотно перевищують аналогічні показники у Франції (30,08 на 100 000 населення), Німеччині (75,09 на 100 000 населення), Польщі (88,37 на 100 000 населення), Великобританії (76,11 на 100 000 населення) [2].

Лікування подібного контингенту хворих перед-

бачає своєчасне проведення реваскуляризації міокарда (стентування, аортокоронарне шунтування) і оптимальну медикаментозну терапію.

Однак незважаючи на впровадження нових технологій і методик в інтервенційній терапії ІХС, використання сучасних стентів і балонів, розробкою високоефективних методів фармакологічної підтримки процедури, уточненням показань до її проведення та накопиченням досвіду фахівців, відсоток дрібних і великих препроцедуральних ускладнень при проведенні коронарних ангіопластик складає 3,9% і 10,4% відповідно [3].

Згідно з даними Е.І. Авакян, при проведенні інтервенційних коронарних процедур синдром коронарної вазоконстрикції діагностується в середньому у 1% – 5% пацієнтів [1]. В роботах J.W. Kim і співавт. вказується, що це ускладнення спостерігається в 15% випадках [4]. До того ж, незважаючи на значне симптоматичне поліпшення, після реваскуляризації міокарда при використанні черезшкірної транслюмінальної балонної ангіопластики, є певний ризик ускладнень протягом перших 6 міс. після проведеної процедури.

Останнім часом серйозну увагу при вивченні патогенезу ускладнень після проведення агіо-

графічних процедур приділяється дисфункції ендотелію як найбільш ранній фазі ушкодження судинної стінки і вплив цього чинника на довгострокові клінічні результати [6].

А як показує у своїх роботах К. Wang і співавт., ендотеліальна дисфункція – незалежний предиктор розвитку рестенозів після інтервенційних втручань у пацієнтів з ІХС [9].

Дані факти диктують необхідність подальшого вивчення і вдосконалення методик лікування та профілактики ускладнень, що виникають після інтервенційних втручань.

Мета дослідження

Метою даної роботи було дослідження функціонального стану ендотелію у пацієнтів з ішемічною хворобою серця при проведенні інтервенційних процедур.

Об'єкт і методи дослідження

В основну групу дослідження увійшло 78 пацієнтів з ІХС (52 чоловіки і 26 жінок), яким на базі рентген-ангіографічного відділення Національного інституту серцево-судинної хірургії ім. М.М. Амосова НАМН України проводилися діагностичні та лікувальні інтервенційні процедури з приводу даної патології.

Група контролю була представлена 22 практично здоровими донорами крові у віці від 25 до 37 років (12 чоловіків і 10 жінок).

Вік пацієнтів коливався від 58 до 72 років (в середньому $66,96 \pm 1,81$ років). Середня вага становила $86,5 \pm 1,44$ (від 67 до 102 кг).

На момент госпіталізації всі хворі основної групи мали III - IV ф.к. по NYHA: 46 пацієнтів

(58,97%) мали III ф.к. по NYHA, 32 пацієнта (41,03%) мали IV ф.к. по NYHA. По Канадській класифікації стенокардії ці пацієнти розподілялися в такий спосіб: II ф.к. – 43 пацієнта (55,1%), III ф.к. – 35 пацієнтів (44,9%).

Всі пацієнти були обстежені згідно з протоколом, прийнятим в НІССХ ім. М.М. Амосова НАМН України для даної категорії хворих.

Крім рутинної реєстрації показників клінічного стану пацієнтів, які використовуються у пацієнтів з ІХС, цільове обстеження включало визначення функціонального стану ендотелію.

Ендотеліальну функцію оцінювали за рівнем нітратів у плазмі та еритроцитах (потенціометричний метод), змістом L-аргініну (метод тонкошарової хроматографії) і кількістю десквамованих ендотеліоцитів в плазмі крові (за методом J. Hladovec).

Показники ендотеліальної функції визначали в артеріальній крові, отриманій шляхом пункції стегнової артерії безпосередньо перед інтервенційним втручанням.

У групі контролю показники ендотеліальної функції визначали у венозній крові, взятій з літньої вени.

Аналіз отриманих результатів проводився на персональному комп'ютері з використанням прикладних програм «Excel 2007» і «Statistica 6».

Результати досліджень та їх обговорення

Результати, отримані при дослідженні функції ендотелію у хворих з ІХС і групою контролю, представлені в табл. 1.

Таблиця 1
Показники ендотеліальної дисфункції у хворих з ІХС і в групі контролю

Показники	Пацієнти з ІХС (n = 78)	Контроль (n = 22)
	M±m (ДІ)	M±m (ДІ)
NO ₃ ⁻ у еритроцитах (ммоль/л)	0,82±0,28 ¹ (0,53-1,08)	1,34±0,11 (1,21-1,49)
NO ₃ ⁻ у плазмі (ммоль/л)	1,47±0,51 ¹ (0,96-1,98)	1,98±0,13 (1,86-2,15)
L-аргінін (мкмоль/л)	1,57±0,45 ¹ (1,12-2,02)	3,17±0,29 (2,87-3,47)
ДЕ (кл/мкл)	1,87±0,88 ¹ (0,97-2,77)	0,71±0,11 (0,36-0,83)

Примітка: ДЕ – десквамовані ендотеліоцити, ДІ – 95% довірчий інтервал;

¹ – $p < 0,01$ у порівнянні з відповідними показниками групи контролю.

Як видно з наведеної таблиці 1, рівень NO₃⁻ в еритроцитах у пацієнтів з ІХС був на $38,8 \pm 2,8\%$ нижче в порівнянні з відповідними показниками, які визначалися в групі контролю.

Подібна тенденція спостерігалася і при визначенні NO₃⁻ в плазмі досліджуваних пацієнтів: у групі хворих з ІХС, він був на $25,8 \pm 1,4\%$ менше аналогічних показників, зафіксованих у групі обстежених без ІХС (табл. 1).

Рівень L-аргініну був на $50,5 \pm 2,5\%$ вище в контрольній групі, ніж у групі спостереження ($p < 0,01$) (табл. 1).

Число десквамованих ендотеліоцитів в плазмі було нижче на $62,03 \pm 3,7\%$ у пацієнтів групи контролю в порівнянні з хворими ІХС ($p < 0,01$) (табл.1).

Таким чином, зміни показників нітратів в плазмі та еритроцитах, рівня L-аргініну та десквамованих ендотеліоцитів в плазмі в пацієнтів з ІХС, свідчать про наявність ендотеліальної дисфункції у подібної категорії хворих.

Результати дослідження маркерів ендотеліальної дисфункції в залежності від клінічної форми ІХС представлені в табл. 2.

Таблиця 2

Маркери ендотеліальної дисфункції в залежності від клінічної форми ІХС

Показники	Стабільна стенокардія (n = 43)	Нестабільна стенокардія (n = 35)
	M±m (ДІ)	M±m (ДІ)
NO ₃ ⁻ в еритроцитах (ммоль/л)	1,08±0,17 ¹ (0,90-1,25)	0,72±0,09 (0,61-0,83)
NO ₃ ⁻ у плазмі (ммоль/л)	1,91±0,08 ¹ (1,82-1,98)	1,28±0,12 (1,12-1,41)
L-аргінін (мкмоль/л)	1,89±0,12 ¹ (1,74-2,03)	1,32±0,07 (1,13-1,42)
ДЕ (кл/мкл)	1,12±0,14 ¹ (0,97-1,28)	1,98±0,17 (1,79-2,16)

Примітка: ДЕ – десквамовані ендотеліоцити, ДІ – 95% довірчий інтервал;

¹ – p<0,01 у порівнянні з відповідними показниками групи контролю.

Рівень NO₃⁻ в еритроцитах і в плазмі у пацієнтів з нестабільною стенокардією був відповідно на 33,3±3,15% і 32,98±1,19% менше в порівнянні з аналогічними показниками, зафіксованими у хворих зі стабільною стенокардією (табл. 2).

Показники вмісту L-аргініну також були статистично менше у пацієнтів з нестабільною стенокардією по відношенню до відповідних показників групи хворих зі стабільною стенокардією в середньому на 30,2±2,4% (табл. 2).

Кількість десквамованих ендотеліоцитів в плазмі крові була значимо нижча у хворих зі стабільною стенокардією в порівнянні з аналогі-

чними показниками, які визначалися у хворих з нестабільною стенокардією в середньому на 43,4±2,3% (табл. 2).

При дослідженні маркерів ендотеліальної дисфункції в залежності від ступеня стенозування «симптомзв'язанної» артерії було виявлено, що рівень NO₃⁻ в еритроцитах при повній оклюзії коронарної артерії (КА) становив 0,64±0,07 ммоль/л, що на 15,8±1,6% було менше в порівнянні з аналогічними значеннями при стенозі КА більше 75% і на 40,7±3,6% – щодо показників при оклюзії КА від 50% до 75% (табл. 3).

Таблиця 3

Маркери ендотеліальної дисфункції в залежності від ступеня ураження коронарного русла

Показники	Стеноз КА від 50% до 75% (n = 41)	Стеноз КА > 75% (n = 20)	Повна оклюзія КА (n = 17)
	M±m	M±m	M±m
NO ₃ ⁻ в еритроцитах (ммоль/л)	1,08±0,17 ^{1,2}	0,76±0,09 ¹	0,64±0,07 ²
NO ₃ ⁻ у плазмі (ммоль/л)	1,71±0,14 ²	1,28±0,13	1,02±0,11 ²
L-аргінін (мкмоль/л)	1,79±0,12 ²	1,48±0,11	1,28±0,15 ²
ДЕ (кл/мкл)	1,44±0,16 ^{1,2}	2,65±0,15 ¹	2,76±0,17 ²

Примітка: ДЕ – десквамовані ендотеліоцити; КА – коронарна артерія; ^{1,2} – p<0,01.

Рівень NO₃⁻ в плазмі пацієнтів з повною оклюзією КА так само був знижений щодо значень двох інших груп: на 20,3±1,4% – по відношенню до показників, які фіксувалися у пацієнтів з оклюзією КА>75% і на 40,4±1,6% – у порівнянні з групою, де стеноз КА визначався в межах від 50% до 75% (табл. 3).

Аналогічна тенденція спостерігалася і при аналізі рівня L-аргініну в крові досліджуваних пацієнтів (табл. 3). Так, при повній оклюзії КА даний показник складав 1,28±0,15 мкмоль/л, що на 13,5±1,3% було менше відповідних значень при стенозі КА понад 75% і на 28,5±2,6% – щодо показників L-аргініну, які реєструвалися при стенозі КА від 50% до 75% (табл. 3).

Кількість десквамованих ендотеліоцитів мала зворотну тенденцію: у пацієнтів зі стенозом КА від 50% до 75% даний показник був на 45,7±3,2% менше аналогічних значень, які були отримані у пацієнтів зі стенозом КА більше 75% і

на 47,8±2,9% – щодо показників пацієнтів з повною оклюзією КА (табл. 3). При цьому значення десквамованих ендотеліоцитів у пацієнтів зі стенозом КА від 50% до 75% і у пацієнтів з повною оклюзією КА не мали статистично достовірної різниці (p=0,2372) (табл. 3).

Таким чином, ендотеліальна дисфункція за такими показниками, як вміст нітратів в еритроцитах і кількість десквамованих ендотеліоцитів, була статистично більш виражена при стенозі більше 75% і повній оклюзії коронарної артерії ніж при стенозі більше 50%, але менше 75% (табл. 3).

При дослідженні кореляційної залежності показників NO₃⁻ в еритроцитах від кількості стенозованих КА була визначена сильна позитивна кореляція з g=0,8045; p=0,00000003 для співвідношення Стеноз 1-ї КА/Стеноз 2-х КА і з g=0,9802; p=0,000004 для співвідношення Стеноз 1-ї КА/Стеноз 3-х КА (рис.).

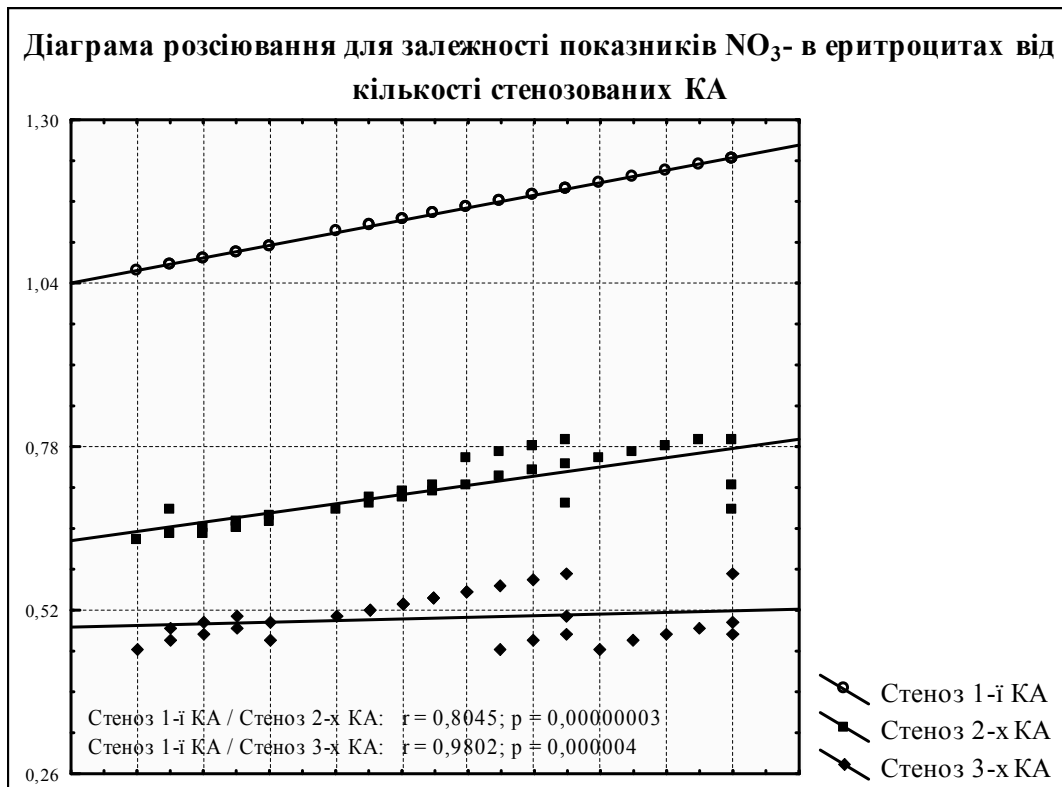


Рис. Кореляційна залежність показників NO₃⁻ в еритроцитах від кількості стенозованих коронарних артерій.

При кореляційному аналізі співвідношення рівня L-аргініну в крові до кількості стенозованих вінець артерій була виявлена сильна позитивна кореляційна залежність між Стеноз 1-ї КА/Стеноз 2-х КА ($r=0,7524$; $p=0,0000007$) і слабо-позитивна кореляція між Стеноз 1-ї КА/Стеноз 3-х КА ($r=0,4519$; $p=0,0094$).

Таким чином, у пацієнтів з ІХС визначалася ендотеліальна дисфункція, яка виражалася в статистично достовірному зниженні рівня NO₃⁻ в еритроцитах і плазмі крові, зменшенні показників L-аргініну та збільшенні кількості десквамованих ендотеліоцитів в плазмі.

При цьому у пацієнтів з нестабільною стенокардією дані порушення були більш виражені у порівнянні з пацієнтами, у яких визначалася стабільна форма стенокардії.

Зміни вищевказаних показників ендотеліальної дисфункції безпосередньо залежали від ступеня виявленого стенозу.

Висновки

1. У пацієнтів з ІХС спостерігалася виражена ендотеліальна дисфункція, про що свідчили показники нижчого рівня NO₃⁻ і L-аргініну на тлі більш високого числа десквамованих ендотеліоцитів в порівнянні з групою контролю.

2. У пацієнтів з нестабільною стенокардією рівень ендотеліальної дисфункції був більш вираженим порівняно з пацієнтами зі стабільною стенокардією, що виражалася в зниженні рівня

NO₃⁻, показників L-аргініну і підвищеному числі десквамованих ендотеліоцитів.

3. Зміни вищевказаних показників ендотеліальної дисфункції безпосередньо залежали як від кількості уражених коронарних артерій, так і від ступеня виявленого стенозу.

Перспективи подальших досліджень

Подальші дослідження будуть спрямовані на вивчення ролі ендотеліальної дисфункції у формуванні ускладнень при проведенні інтервенційних втручань.

Література

1. Авакян Э.И. «Малые повреждения миокарда» при плановом стентировании коронарных артерий сердца : дис. на соискание научной степени кан. мед. наук : спец. 14.00.06 «Кардиология» / Э.И. Авакян. – Москва, 2006. – 119 с.
2. Гандзюк В.А. Аналіз захворюваності на ішемічну хворобу серця в Україні / В.А. Гандзюк // Український кардіологічний журнал. – 2014. – № 3 – С. 45-52.
3. Patel V.G. Clinical, angiographic, and procedural predictors of periprocedural complications during chronic total occlusion percutaneous coronary intervention / V.G. Patel, T.T. Michael, O. Mogabgab [et al.] // J. Invasive Cardiol. – 2014. – Vol. 26, № 3. – P. 100-105.
4. Kim J.W. Delayed severe multivessel spasm and aborted sudden death after Taxus stent implantation / J.W. Kim, C.G. Park, H.S. Seo [et al.] // Heart. – 2005. – Vol. 91, № 2. – P. 15.
5. Go A.S. Executive summary: heart disease and stroke statistics – 2013 update: a report from the American Heart Association / A.S. Go, D. Mozaffarian, V.L. Roger [et al.] // Circulation. – 2013. – Vol.127, № 1. – P. 143-152.
6. Hamasaki S. Effect of coronary endothelial function on outcomes in patients undergoing percutaneous coronary intervention / S.

7. Hamasaki, C. Tei // *J. Cardiol.* – 2011. – Vol. 57, № 3. – P. 231-238.
7. Roger V.L. Heart disease and stroke statistics – 2012 update: a report from the American Heart Association / V.L. Roger, A.S. Go, D.M. Lloyd-Jones [et al.] // *Circulation.* – 2012. – Vol.125, № 1. – P. 2-220.
8. Mozaffarian D. Heart disease and stroke statistics – 2015 update: a report from the American Heart Association / D. Mozaffarian, E.J. Benjamin, A.S. Go [et al.] // *Circulation.* – 2015. – Vol. 131, № 4. – P. 29-322.
9. Wang K. Effects of tirofiban on platelet activation and endothelial function in patients with ST-elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention / K. Wang, G. Zuo, L. Zheng [et al.] // *Cell Biochem. Biophys.* – 2015. – Vol. 71, № 1. – P. 135-142.
4. Kim J.W. Delayed severe multivessel spasm and aborted sudden death after Taxus stent implantation / J.W. Kim, C.G. Park, H.S. Seo [et al.] // *Heart.* – 2005. – Vol. 91, № 2. – P. 15.
5. Go A.S. Executive summary: heart disease and stroke statistics – 2013 update: a report from the American Heart Association / A.S. Go, D. Mozaffarian, V.L. Roger [et al.] // *Circulation.* – 2013. – Vol.127, № 1. – P. 143-152.
6. Hamasaki S. Effect of coronary endothelial function on outcomes in patients undergoing percutaneous coronary intervention / S. Hamasaki, C. Tei // *J. Cardiol.* – 2011. – Vol. 57, № 3. – P. 231-238.
7. Roger V.L. Heart disease and stroke statistics – 2012 update: a report from the American Heart Association / V.L. Roger, A.S. Go, D.M. Lloyd-Jones [et al.] // *Circulation.* – 2012. – Vol.125, № 1. – P. 2-220.
8. Mozaffarian D. Heart disease and stroke statistics – 2015 update: a report from the American Heart Association / D. Mozaffarian, E.J. Benjamin, A.S. Go [et al.] // *Circulation.* – 2015. – Vol. 131, № 4. – P. 29-322.
9. Wang K. Effects of tirofiban on platelet activation and endothelial function in patients with ST-elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention / K. Wang, G. Zuo, L. Zheng [et al.] // *Cell Biochem. Biophys.* – 2015. – Vol. 71, № 1. – P. 135-142.

References

1. Avakjan Je.I. «Malye povrezhdeniya miokarda» pri planovom stentirovanii koronarnykh arteriy serdca : dis. na soiskanie nauchnoj stepeni kan. med. nauk : spec. 14.00.06 «Kardiologija» / Je.I. Avakjan. – Moskva, 2006. – 119 s.
2. Gandzjuk V.A. Analiz zahvorjovanosti na ishemichnu hворobu serdca v Ukraini / V.A. Gandzjuk // *Ukrains'kij kardiologichnij zhurnal.* – 2014. – № 3 – S. 45-52.
3. Patel V.G. Clinical, angiographic, and procedural predictors of periprocedural complications during chronic total occlusion percutaneous coronary intervention / V.G. Patel, T.T. Michael, O. Mogabgab [et al.] // *J. Invasive Cardiol.* – 2014. – Vol. 26, № 3. – P. 100-105.

Реферат

ИССЛЕДОВАНИЕ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ЭНДОТЕЛИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА ПРИ ПРОВЕДЕНИИ ИНТЕРВЕНЦИОННЫХ ПРОЦЕДУР

Аксенов Е.В.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, осложнения интервенционных процедур, дисфункция эндотелия.

Работа посвящена исследованию функционального состояния эндотелия у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) при проведении интервенционных процедур. В группу исследования вошло 100 пациентов (основная группа – 78 пациентов, контрольная группа – 22 пациента). В основную группу вошли больные с ИБС в возрасте от 58 до 72 лет (52 мужчин и 26 женщин), которым проводились диагностические и лечебные интервенционные процедуры по поводу данной патологии. Группа контроля была представлена практически здоровыми донорами крови в возрасте от 25 до 37 лет (12 мужчин и 10 женщин). На момент госпитализации все больные основной группы имели III – IV ф.к. по NYHA: 46 пациентов (58,97%) – III ф.к. по NYHA, 32 пациента (41,03%) – IV ф.к. по NYHA. По Канадской классификации стенокардии эти пациенты распределялись следующим образом: II ф.к. – 43 пациента (55,1%), III ф.к. – 35 пациентов (44,9%). Кроме рутинной регистрации показателей клинического состояния пациентов, целевое обследование включало определение функционального состояния эндотелия (уровень нитратов в плазме и эритроцитах, содержание L-аргинина, количество десквамированных эндотелиоцитов в плазме крови). Полученные данные свидетельствуют, что у пациентов с ИБС наблюдалась выраженная эндотелиальная дисфункция, о чем свидетельствовали показатели низкого уровня NO_3^- и L-аргинина на фоне более высокого числа ДЭ по сравнению с группой контроля. У пациентов с нестабильной стенокардией уровень эндотелиальной дисфункции был более выраженным по сравнению с пациентами со стабильной стенокардией, что выражалось в снижении уровня NO_3^- , показателей L-аргинина и повышенном числе ДЭ. Изменения вышеуказанных показателей эндотелиальной дисфункции непосредственно зависели как от количества пораженных коронарных артерий, так и от степени выявленного стеноза.

Summary

THE STUDY OF ENDOTHELIAL FUNCTION IN PATIENTS WITH CORONARY HEART DISEASE DURING INTERVENTIONAL PROCEDURES

Aksenov Ye.V.

Key words: coronary heart disease, interventional procedures complication, endothelial dysfunction.

The work is aimed to the study of endothelial function in patients with coronary heart disease (CHD) during interventional procedures.

The study included 100 patients (test group – 78 patients, the control group – 22 patients).

The test group included patients with coronary heart disease aged 58 to 72 years (52 men and 26 women) who underwent diagnostic and therapeutic interventional procedures due to this pathology. The

control group was represented by apparently healthy blood donors between the ages of 25 to 37 years (12 men and 10 women).

At the admission to the hospital all patients of the main group had III - IV fc by NYHA: 46 patients (58,97%) – III fc by NYHA, 32 patients (41,03%) – IV fc of NYHA. Canadian angina classification of these patients were distributed as follows: II fc – 43 patients (55,1%), fc III – 35 patients (44,9%)

Besides routine clinical indicators at admission, the patients' target examination included determining endothelial function (nitrate levels in plasma and red blood cells, the L-arginine, the number of desquamated endothelial (DE) in the blood plasma).

The findings suggest that the patients with CHD demonstrated severe endothelial dysfunction that was proven by the low indicators of NO_3^- and L-arginine on the background of a higher number of ED compared with the control group. In patients with unstable angina the level of endothelial dysfunction was more pronounced compared to patients with stable angina, which was reflected in the reduction of NO_3^- , indicators of L-arginine and increasing the number of ED. Changes in the above indicators of endothelial dysfunction as a directly dependent on the number of diseased coronary arteries, and the degree of the identified stenosis.

УДК 618.3-06:616.366-002-036.12-085.244-085.322

Александрова Н.К., Вовк К.В., Сокруто О.В., Ніколенко Є.Я., Ларичева Л.В., Філіпповська О.О.

ДІАГНОСТИКА ТА ЛІКУВАННЯ ВАГІТНИХ З СУПУТНІМ ХРОНІЧНИМ НЕКАЛЬКУЛЬОЗНИМ ХОЛЕЦИСТИТОМ В ПРАКТИЦІ СІМЕЙНОГО ЛІКАРЯ

Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна

Харківська міська поліклініка № 22

Дана стаття демонструє ефективність використання «Хофітолу» в комплексному лікуванні хронічних холециститів у вагітних. У дослідженні брала участь 41 вагітна, що страждає на хронічний некалькульозний холецистит. Основні клінічні симптоми - біль (88%), диспепсія (90%), астеновегетативний синдром (100%). Використання «Хофітолу» у вагітних мало позитивний клінічний ефект, сприяло нормалізації функції печінки й жовчовивідної системи, поліпшує самопочуття та стан фетоплацентарної системи.

Ключові слова: хронічний некалькульозний холецистит, вагітність, лікування, хофітол.

Вступ

За літературними даними відомо, що в індустріально розвинутих країнах у теперішній час до 20% дорослого населення страждає на хронічний некалькульозний холецистит (ХНХ), та частота цього захворювання має тенденцію до подальшого росту. Жінки хворіють у 2-7 разів частіше за чоловіків. Вплив вагітності на розвиток ХНХ має певне значення [7, 8]. Серед гастроентерологічних захворювань у вагітних найчастіше зустрічаються дискінезії та запальні ураження, такі як: ХНХ, жовчнокам'яна хвороба (ЖКХ) та запальні захворювання жовчних протоків [2, 5].

Захворювання органів травлення виявляються майже у 170 із 1000 вагітних [3, 10]. Патологія органів травлення превалює над іншою екстрагенітальною патологією. Наприклад, вадами серця страждають близько 0,5% вагітних, бронхіальною астмою – близько 0,2%, а ХНХ – близько 3,8%.

На теперішній час лікування вагітних із ХНХ недостатньо ефективне, про що свідчить часта хронізація процесу після закінчення вагітності [1]. Крім того, до призначення жовчогінних препаратів при вагітності часто підходять емпірично, без урахування супутніх порушень функціонального стану печінки та жовчного міхура (ЖМ), наявності патогенної флори та її чутливості до

антибіотиків. Не всі жовчогінні препарати, навіть рослинного походження, можна призначати при вагітності у зв'язку з їх можливим негативним впливом на перебіг вагітності та розвиток плоду. Наприклад, не слід призначати холагогн, до складу якого поряд з куркумою входить крушина, що протипоказана при вагітності [11].

Мета роботи

Вивчення ефективності використання препарату «Хофітол» у лікуванні патології ЖМ та ХНХ у вагітних.

Об'єкт і методи дослідження

В умовах амбулаторного нагляду вагітних, що звернулися до консультативної допомоги до лікаря гастроентеролога КЗОЗ «Харківська міська поліклініка № 26» та лікаря гінеколога «Харківська міська поліклініка № 22» було обстежено 41 вагітну з ХНХ: у I триместрі вагітності – 14 вагітних, у II – 17, у III – 10. У всіх вагітних мала місце фетоплацентарна недостатність. Контрольну групу склали 10 вагітних без наявності будь-якої екстрагенітальної патології.

Верифікація діагнозу ХНХ під час вагітності проводилася за допомогою клініко-анамнестичних даних та результатів додаткових методів дослідження.

Специфіка екстрагенітальних захворювань у вагітних така, що ризик розвитку різного роду ускладнень дуже великий, а арсенал діагностичних заходів різко обмежений, бо одні з них є важкими для вагітних, а інші мають протипоказання (рентгенологічні дослідження) [6, 9].

У II–III триместрі вагітності загострення ХНХ розвивається найчастіше. При цьому вагітність може бути збережена, але її перебіг ускладнюється. Також вагітність сприяє маніфестації прихованої ЖКХ найчастіше у II триместрі.

Також використовували ультразвукове дослідження (УЗД) органів черевної порожнини. Ультразвукове дослідження ЖП, жовчовивідних шляхів і печінки здійснювали методом суцільного динамічного сканування на сканері SL- 450 "Siemens" (№ 14944172) в режимі реального часу. Ехосонографії проводили вранці, натщесерце, після нічного голодування при утриманні від їжі протягом 11-12 годин. За кілька днів до проведення дослідження пацієнта переводили на зредуковану дієту: з раціону виключали бобові, капусту, виноград, незбиране молоко, чорний хліб та інші продукти, що сприяють газоутворенню в кишечнику.

Щодо клінічних досліджень крові – то вони не могли достовірно оцінюватись, бо нейтрофільний лейкоцитоз часто супроводжує вагітність.

При біохімічному дослідженні визначали ферменти сироватки крові (аспарагінова амінотрансфераза (АСТ), аланінова амінотрансфераза (АЛТ), лужна фосфатаза (ЛФ), загальний білірубін та його фракції, стан переокисного окиснення ліпідів (ПОЛ) оцінювали за допомогою визначення малонового діальдегіду (МДА), систему антиоксидантного захисту (АОЗ) – за допомогою визначення каталази (Кт), церулоплазміну (ЦП) та супероксиддисмутази (СОД), а також гострофазові показники – С-реактивний протеїн (СРП).

Результати досліджень та їх обговорення

До лікування в обстежених вагітних у клінічній картині захворювання переважали больовий

(88%), диспепсичний (90%), та астеновегетативний (100%) синдроми. Больовий синдром характеризувався тупим ниючим або гострим болем, у залежності від виду дискінезії ЖМ. У 21 вагітної (51,2%) пов'язували появу або посилення болю з погіршенням в харчуванні, а 20 жінок (48,8%) – з ворушінням плоду та його положенням у матці (II позиція).

Диспепсичний синдром характеризувався гіркотою в роті (57%), відрижкою гірким (42%), нудотою (63%), блюванням (27%), здуттям живота (76%).

Об'єктивно визначалися біль у правому підребер'ї у 100% хворих, позитивні симптоми Кера – у 15 хворих (36,6%), Ортнера – 21 (51,2%), Мерфі – 17 (41,5%), Мюссе-Георгієвського – у 10 (24,4%) хворих, у 40 хворих (97,5%) визначалися зони шкіряної гіперестезії Захар'їна-Геда в правому підребер'ї.

Результати проведених біохімічних досліджень показали, що у вагітних з ХНХ спостерігалися вірогідні зміни серед показників сироватки крові, що визначають функціональний стан гепатоцитів: відмічалось збільшення активності АЛТ та АСТ (у 9 вагітних – 21,9%), ЛФ (у 4 – 9,5%), помірна гіпербілірубінемія (у 11 – 26,8%). У 23 вагітних (56%) з ХХ було виявлено підвищення рівня малонового діальдегіду у сироватці крові та еритроцитах у 1,7 – 1,9 раза. Зміни рівнів АОЗ були різними. Практично у всіх хворих спостерігалось зниження показників супероксиддисмутази в 1,7-1,8 раза порівняно з нормою, а показники каталази та церулоплазміну або зовсім не знижувалися (11 осіб — 26,8%), або їх зниження було досить незначним — у 1,2-1,3 рази (30 хворих — 73,1%) (табл. 1).

Вміст СРП у сироватці крові у 100% обстежених вагітних був підвищеним (4,2±1,71 мг/л, норма 1,1±0,39 мг/л), але цей показник не є вірогідним щодо наявності запалення у вагітних, оскільки він може підвищуватися при вагітності.

Таблиця 1. Показники функціонального стану гепатоцитів та системи ПОЛ-АОЗ у вагітних, які хворіють на ХНХ, у динаміці лікування хофітолом

№ п/п	Показники	Контрольна група (n = 10)	Вагітні жінки (n = 41)	
			До лікування	Після лікування
1	АлАТ (ммоль/л)	0,83±0,02	1,44±0,03*	0,65±0,04**
2	АсАт (ммоль/л)	0,68±0,04	1,13±0,05*	0,77±0,05**
3	ЛФ (ммоль/л)	1,75±0,29	2,37±0,25*	1,59±0,31**
4	Заг. білірубін (мкмоль/л)	21,8±0,04	23,6±0,03*	19,6±0,05**
5	МДА сир-ки (мкмоль/л)	0,82±0,08	1,79±0,16*	0,76±0,21**
6	МДА еритр. (мкмоль/л)	8,31±0,58	16,4±1,21*	8,4±0,34**
7	СОД (УО/мл)	3,5±0,1	2,1±0,06*	3,7±0,08**
8	Каталаза (мг)	16,4±0,36	11,8±0,34*	17,2±0,37*
9	ЦП (мкмоль/л)	1,82±0,11	1,14±0,12*	1,94±0,13*

Примітка: * – (p < 0,05) – вірогідність різниці в порівнянні з контролем; ** – (p < 0,05) – вірогідність різниці до та після лікування.

При біохімічному дослідженні жовчі було виявлено підвищення вмісту холестерину та жовчних кислот у міхуровій та печінковій порціях жо-

вчі. При мікроскопічному дослідженні жовчі у всіх хворих ніяких патологічних змін виявлено не було.

За даними різних авторів доведена відсутність несприятливої дії ультразвукових хвиль малої інтенсивності на організм людини й повна безпека даного методу дослідження для плода [4]. Точність ультразвукової діагностики ХНХ у період вагітності складає 97 – 98%. Проведене УЗД вагітних дозволило об'єктивно оцінити стан моторної функції ЖМ та підтвердити клінічні прояви дискінетичних порушень. Стан стінки ЖП, яке визначається за допомогою ультразвукового сканування, дозволяло побічно визначити вираженість фібротичних змін останньої, поширеність запального процесу (дифузний або локальний), втягнення перивезікулярних тканин. Ступінь дисперсності вмісту ЖП не тільки характеризувала вираженість запального процесу, але і дозволяла оцінити ризик трансформації ХБХ в жовчнокам'яну хворобу.

У 38 вагітних (92,7%) виявлено потовщення стінки ЖМ більше 2 мм, що свідчило про тривале його запалення. У 28 хворих (68,3%) виявлено деформацію, перекути та перетяжки ЖМ, у 11 (26,8%) — подвоєння контуру стінки ЖМ, у 9 (21,9%) — неомогенність порожнини ЖМ, у 15 (36,6%) — інфільтрація стінки ЖМ та навколومیхурової тканини. У 4 вагітних (9,5%) у III триместрі вагітності виявлена ЖКХ, яка не мала клінічних проявів до вагітності. Найбільш часто неомогенне вміст ЖП визначалося у пацієнтів третьому триместрі, найменш часто - у першому. Гіперехогенність перивезікулярних тканин і відсутність дихальних екскурсій ЖП спостерігалися переважно у вагітних жінок в третьому триместрі. Дані симптоми були проявами значного залучення в запальний і фібротичних процес перивезікулярних тканин і спостерігалися переважно у пацієнтів зі стажем захворювання, що перевищує 5 років (рис. 1).

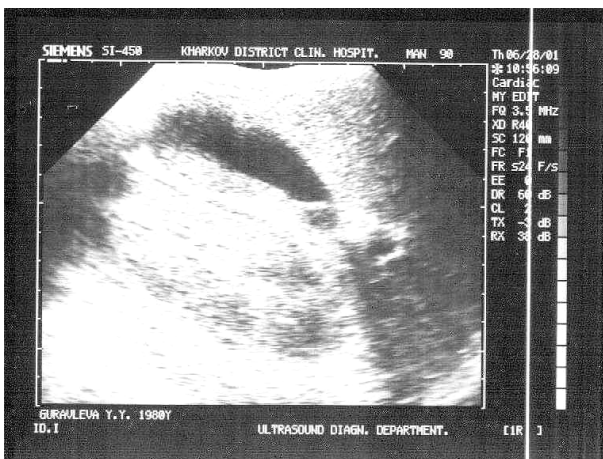


Рис. 1. Ультразвукове дослідження ЖМ вагітної Ж., медична картка № 2234.

Принципи лікування ХНХ у вагітних суттєво не відрізняються від загальноприйнятих. Оскільки, при гіпомоторній дискінезії ЖМ тривалий ліж-

ковий режим недоцільний, у період загострення хворим призначали несуворий ліжковий режим протягом 7-10 днів.

Призначалася дієта згідно стола № 5 за Певзнером при дотриманні оптимальних для кожного терміну вагітності співвідношень між жирами, білками, вуглеводами. При наявності гіпомоторної дискінезії показано неміцні м'ясні та рибні бульйони, вершки, сметану, рослинну олію. Необхідно використовувати продукти, що містять велику кількість ліпотропних речовин, — білкові омлети, сир. При використанні такої дієти в 29 вагітних стан значно поліпшився: зменшився болювий синдром, диспепсичні явища, відчуття тяжкості в правому підребер'ї.

Частині вагітних призначали антибактеріальну терапію, керуючись наявністю вираженого запального процесу в ЖМ. При цьому вибір антимікробного препарату був зумовлений не тільки урахуванням чутливості до нього мікрофлори, а й можливою несприятливою дією його на плід. Використовували антибіотики групи напівсинтетичних пеніцилінів (ампіокс, оксацилін) у 14 вагітних протягом 7 діб у середніх терапевтичних дозах.

Усім вагітним, які страждають на ХНХ, рекомендуються жовчогінні препарати, переважно рослинного походження. Оскільки в обстежених хворих у клінічній картині переважали симптоми гіпомоторної дискінезії ЖМ, найбільш показані препарати, що мають холекінетичну дію, підвищують тонус ЖМ та знижують тонус сфінктера Одді.

Хофітол — засіб рослинного походження, що випускається в таблетках по 0,2 г, які містять 0,2 г сухого водяного екстракту із соку свіжих листків артишоку польового (*Cynara Scolymus*). Фенольне з'єднання цинарін у сполученні з фенокислотами, біофлавоноїдами та іншими речовинами чинить жовчогінну, сечогінну та гепатопротекторну дію. Препарат сприяє виведенню з організму сечовини, токсинів (у тому числі нітросполучень, алкалоїдів, солей важких металів). Аскорбінова кислота, каротин, вітаміни В, та В₂, інулін, що містяться в артишоку, сприяють нормалізації обмінних процесів. Завдяки вказаним властивостям препарат поліпшує стан фетоплацентарної системи, усуває дискінезію жовчних шляхів за гіпотонічно-гіпокінетичним типом, що переважає у вагітних жінок, зменшує внутрішньопечінковий холестаза, виявляє антиоксидантну активність. Він рекомендований для профілактики гестозів у жінок з високим ризиком їх розвитку, для усунення блювання у вагітних та профілактики фетоплацентарної недостатності у складі комплексного лікування.

Хофітол призначали по 2 таблетки 3 рази на добу протягом 20 днів.

На 3—5 добу після початку лікування самопочуття хворих поліпшувалося, що виявлялося значним зменшенням або повним усуненням

больового синдрому та диспепсичних явищ.

У більшості вагітних після лікування відзначалася нормалізація активності АЛТ та АСТ ($p < 0,05$), ЛФ ($p < 0,05$) та білірубіну сироватки крові ($p < 0,05$). Рівень МДА сироватки крові та еритроцитів нормалізувався. У всіх хворих значно поліпшилися показники ферментів АОЗ (СОД, Кт та ЦП) (табл. 1).

Проведене біохімічне дослідження жовчі показало достовірне зниження вмісту холестерину ($p < 0,05$) та підвищення вмісту жовчних кислот у міхуровій та печінковій порціях жовчі ($p < 0,05$), що сприяло нормалізації холатохолестеринового коефіцієнту і зменшенню літогенних властивостей жовчі.

Ознаки фетоплацентарної недостатності у вагітних після лікування значно зменшилися.

При використанні хофітолу побічних дій препарату відмічено не було, препарат добре переносили всі вагітні.

Таким чином, призначення хофітолу (рослинного жовчогінного препарату, який має комплексну дію) є обґрунтованим, тому що він поліпшує стан фетоплацентарної системи, усуває дискінезію жовчних шляхів, знижує ризик розвитку ЖКХ у вагітних з ХНХ.

Висновки

1. Призначення хофітолу вагітним з ХНХ спричиняє позитивний клінічний ефект, поліпшує самопочуття та стан фетоплацентарної системи.

2. Використання жовчогінних препаратів комплексної дії (хофітол) позитивно впливає на процеси ПОЛ та стан системи АОЗ.

3. Призначення хофітолу в комплексному лікуванні ХНХ у вагітних сприяє нормалізації функціонального стану печінки.

Перспективи подальших досліджень

Перспективними в даному напрямку є розробка уніфікованих програм, які були б спрямовані на своєчасне виявлення даної патології та лікування на етапі обстеження жінки до запліднення.

Література

1. Галкин В.А. Современные методы диагностики дискинезий желчного пузыря и некалькулезного холецистита / В.А. Галкин // Тер. архив. — 2001. — № 8. — С. 37-48.

2. Дзяк Г.В. Современные аспекты диагностики и лечения дискинезий желчевыводящих путей: Метод. реком. / Г.В. Дзяк. — Днепропетровск, 2004. — 20 с.
3. Кузьмин В.Н. Острый жировой гепатоз беременных в практике акушера-гинеколога / В.Н. Кузьмин, А.Г. Серобян // Новости медицины и фармации. — 2004. — № 5 (145). - С. 15-25.
4. Лемешко З.А. Стандартные протоколы ультразвукового исследования желчного пузыря и внепеченочных желчных протоков / З.А. Лемешко, З.Я. Дубов // Рос. журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. — 2001. - № 2. - С. 88-95.
5. Минускин О.Н. Дисфункциональные расстройства билиарного тракта (патофизиология, диагностика и лечебные подходы) / О.Н. Минускин. — М.: Москва. - 2004. — 23 с.
6. Скляр С.І. Післягоспітальне реабілітаційне лікування дискінезій жовчних шляхів із застосуванням фітотерапії у практиці лікаря сімейної медицини / С.І. Скляр, Т.П. Гарник, І.М. Шуліпенко // Фітотерапія. Часопис. — Київ: Видавництво ПП «Поліум». - 2004. - № 4. - С. 10-15.
7. Шерлок Ш. Заболевания печени и желчных путей / Ш. Шерлок, Дж. Дули. - М.: Гэотар Медицина, 2009. — 864 с.
8. Шехтман М.М. Болезни органов пищеварения у беременных / М.М. Шехтман., Г.М. Бурдули. - М.: Триада-Х, 2007. - 302 с.
9. Bateson M.C. Advances in gastroenterology and hepatology / M.C. Bateson // Postgrad. Med. J. — 2000. - Vol. 76, № 8. - P. 328-335.
10. Dordercht A.H. Bile Acids and Cholestasis / A.H. Dordercht // J. Kiwer Academic Publishers. - 2005. - 291 p.
11. Woods C.M. Effects of bioactive agents on biliary motor function / C.M. Woods // Curr. Gastroenterol. Rep. — 2003. - № 5 (2). - P. 154-159.

References

1. Galkin V.A. Sovremennyye metody diagnostiki diskinezij zhelchnogo puzyrja i nekal'kuleznogo holecistita / V.A. Galkin // Ter. arhiv. — 2001. — № 8. — С. 37-48.
2. Dzjak G.V. Sovremennyye aspekty diagnostiki i lechenija diskinezij zhelchevyvodjashih putej: Metod. rekom. / G.V. Dzjak. — Dnepropetrovsk, 2004. — 20 s.
3. Kuz'min V.H. Ostryj zhirovoj gepatoz beremennyh v praktike akushera-ginekologa / V.H. Kuz'min, A.G. Serobjan // Novosti mediciny i farmacii. — 2004. — № 5 (145). - S. 15-25.
4. Lemeschko Z.A. Standartnye protokoly ultrazvukovogo issledovanija zhelchnogo puzyrja i vnepechenochnyh zhelchnyh protokov / Z.A. Lemeschko, Z.Ja. Dubov // Ros. zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii. — 2001. - № 2. - S. 88-95.
5. Minushkin O.N. Disfunkcional'nye rasstrojstva biliarnogo trakta (patofiziologija, diagnostika i lechebnye podhody) / O.N. Minushkin. — M.: Moskva. - 2004. — 23 s.
6. Skljар S.I. Pisljagospital'ne reabilitacijne likuvannja diskinezij zhovchnih shljahiv iz zastosuvannjam fitoterapii u praktiki likarja simejnoi medicini / S.I. Skljар, T.P. Garnik, I.M. Shhulipenko // Fitoterapija. Chasopis. — Kiiv: Vidavnicтво PP «Polium». - 2004. - № 4. - S. 10-15.
7. Sherlok Sh. Zabolevanija pečeni i zhelchnyh putej / Sh. Sherlok, Dzh. Dulij. - M.: Gjeotar Medicina, 2009. — 864 s.
8. Shehtman M.M. Bolezni organov pishhevarenija u beremennyh / M.M. Shehtman., G.M. Burduli. - M.: Triada-H, 2007. - 302 s.
9. Bateson M.S. Advances in gastroenterology and hepatology / M.S. Bateson // Postgrad. Med. J. — 2000. - Vol. 76, № 8. - P. 328-335.
10. Dordercht A.N. Bile Acids and Cholestasis / A.N. Dordercht // J. Kiwer Academic Publishers. - 2005. - 291 p.
11. Woods S.M. Effects of bioactive agents on biliary motor function / S.M. Woods // Curr. Gastroenterol. Rep. — 2003. - № 5 (2). - P. 154-159.

Реферат

ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ БЕРЕМЕННЫХ С СОПУТСТВУЮЩИМ ХРОНИЧЕСКИМ НЕКАЛЬКУЛЕЗНЫМ ХОЛЕЦИСТИТОМ В ПРАКТИКЕ СЕМЕЙНОГО ВРАЧА

Александрова Н.К., Вовк К.В., Сокруто О.В., Николенко Е.Я., Ларичева Л.В., Филипповская О.А.

Ключевые слова: хронический некалькулезный холецистит, беременность, лечение, хофитол.

Данная статья демонстрирует эффективность использования «Хофитола» в комплексном лечении хронических холециститов у беременных. В исследовании участвовала 41 беременная, страдающая хроническим холециститом. Основные клинические симптомы – боль (88%), диспепсия (90%), астено-вегетативный синдром (100%). Использование «Хофитола» у беременных имело положительный клинический эффект, способствовало нормализации функции печени и желчевыделительной системы, улучшает самочувствие и состояние фетоплацентарной системы.

Summary

DIAGNOSIS AND MANAGEMENT OF PREGNANT WOMEN WITH CONCOMITANT CHRONIC NON-CALCULOUS CHOLECYSTITIS IN GENERAL MEDICAL PRACTICE

Aleksandrova N.K., Vovk K.V., Sokruto O.V., Nikolenko Ye.Ya., Laricheva L.V., Filippovskaya O.A.

Key words: chronic non-calculous cholecystitis, pregnancy, treatment, «Chophytol».

According to the data available it is known that nowadays in the industrialized countries 20% of the adult population is suffering from chronic non-calculous cholecystitis (HNC), and the incidence of the disease is tending to further growth. Women suffer in 2-7 times more often than men. Pregnancy also influences the development HNC. Dyskinesia and inflammatory conditions as HNC, gallstone disease (GSD) and inflammatory disease of the bile ducts are most diagnosed gastrointestinal diseases in pregnant women. This article describes the effectiveness of «Chophytol» and its role in the complex treatment of chronic cholecystitis in pregnant. 41 pregnant with chronic cholecystitis were investigated. Main clinical syndromes described were pain (88 %), dyspepsia (90%), and asthenia (100 %). The therapy with «Chophytol» provided positive clinic effect manifested by the in normalization of liver functioning and functioning of biliary system in pregnant with chronic cholecystitis.

УДК 612.216.2:616-053.32

Асадова С.И.

УРОВЕНЬ ОКСИГЕНАЦИИ У НЕДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ НА ФОНЕ РАННЕЙ НАЗАЛЬНОЙ СРАР И СУРФАКТАНТА

Научно-исследовательский институт педиатрии имени К. Фараджевой, г. Баку, Азербайджан

Обследовано 90 недоношенных новорожденных. Дети поступали в отделение реанимации в первые 24-72 часов жизни. В зависимости от гестационного возраста новорожденные были разделены на 3 группы: I группа - 30 новорожденных в возрасте 28-30 нед. гестации; II группа - 30 новорожденных в возрасте 31-33 нед. гестации и III группа - 30 новорожденных в возрасте 34-36 нед. гестации. На 5-ой и 10-й минутах жизни новорожденных с РДС и контрольной группы достоверной разницы в изменении показателя оксигенации крови не отмечалось. Однако к 3-м в контрольной группе SpO₂ приближается к нормальным значениям, а в основной группе изменений практически не отмечается. На 5-е сутки в контрольной группе тенденция сохраняется, а в основной группе средний показатель оксигенации снижается. Сравнительный анализ показал, что величина SpO₂ в основной группе на 5 и 10 минутах жизни была ниже соответственно на 15% и 15,2%, а на 1, 3 и 5 сутки - на 13,8%, 12,9% и 16,8% соответственно. Минимальный уровень кислорода в крови при сравнении с контролем отмечался у недоношенных новорожденных с РДС и поражением ЦНС на 5 сутки. После терапии назальным СРАР с ранним введением сурфактанта индекс оксигенации снизился в 2,0 раза (p<0,05), после назальной СРАР с поздним введением сурфактанта - в 1,7 раза (p<0,05), после ИВЛ в сочетании с сурфактантом и без сурфактанта - в 1,7 раза (p<0,05) соответственно. При этом значительное снижение индекса оксигенации отмечалось при ранней назальной СРАР и введении сурфактанта.

Ключевые слова: недоношенные новорожденные, респираторный дистресс-синдром, сатурация, индекс оксигенации, СРАР, сурфактант.

Данная работа является фрагментом выполняемой диссертации на соискание ученой степени доктора философии по медицине «Оценка состояния недоношенных детей при респираторном дистресс-синдроме и оптимизация инвазивных и неинвазивных методов лечения».

Респираторный дистресс-синдром (РДС) новорожденных и его последствия занимают одно из ведущих мест в структуре причин неонатальной смертности при недоношенности, и относятся к числу заболеваний, приводящих к критическим состояниям у недоношенных новорожденных, в частности тяжелой дыхательной недостаточности [4,5,11].

Частота развития РДС зависит от степени недонашивания, она тем выше, чем меньше гестационный срок [1,6]. Выявлено, что этот синдром отмечается в среднем у 60% детей, родившихся при сроке беременности менее 28 недель, у 15-20% детей - при сроке 32-36 недель и у 5% - при сроке 37 недель и более [3].

Несмотря на произошедший в последнее время прогресс в перинатальной помощи новорожденным детям с РДС, в отношении ряда те-

рапевтических и профилактических стратегий при данном заболевании до настоящего время существуют противоречивые мнения. Многие методики, применяющиеся для стабилизации состояния недоношенных новорожденных при рождении, не имеют достаточной доказательной базы, включая введение кислорода и раздувание легких положительным давлением, и иногда могут вызывать неблагоприятные эффекты.

В литературе имеются рекомендации по использованию назального СРАР (Continuous Positive Airway Pressure) у недоношенных новорожденных со сроком гестации 28-31 неделя с профилактической целью [7-9,12]. В этом случае назальная СРАР является стартовым методом респираторной поддержки. Однако данный подход в настоящее время методически окончательно не разработан.

Цель работы

Определение индекса оксигенации и его динамики на фоне комплексной терапии у недоношенных новорожденных с респираторным дистресс-синдромом.

Объект и методы исследования

Обследовано 90 недоношенных новорожденных с РДС, из которых мальчики составили 64,44% (58), девочки - 35,56% (32). Чаще всего дети поступали в отделение реанимации в первые 24-72 часов жизни.

В зависимости от гестационного возраста новорожденные были разделены на 3 группы: I группа - 30 новорожденных в возрасте 28-30 нед. гестации; II группа - 30 новорожденных в возрасте 31-33 нед. гестации и III группа - 30 новорожденных в возрасте 34-36 нед. гестации. Контрольную группу составили 30 недоношенных без РДС, родившихся у соматически здоровых женщин.

В процессе исследования был определен показатель SpO₂, указывающий на насыщение крови кислородом. Измерение проводили по методу пульсовой оксиметрии с помощью пульсоксиметра MD300 В (Россия).

В процессе исследования использовали назальный СРАР на аппарате «Infant Flow», который проводили с потоком 6-8 л/мин., достигая среднего давления в дыхательных путях 3,2-5 см вод.ст. Начинали с концентрации FiO₂ 30-60% с постепенным снижением до 21% в течение 12-24 часов. При сурфактантной терапии использовали курсурф (Никомед, Австрия).

Полученный материал статистически обработан стандартными методами вариационной статистики с использованием программ Statistica v. 7.0. Для определения значимости статистических различий количественных показателей в сформированных группах применялся t критерий Стьюдента.

Результаты исследований и их обсуждение

Больные новорожденные с оценкой по шкале Апгар на первой минуте менее 4 баллов рождались в 35,55% случаев, 4-6 баллов - 52,22%, 7-8 баллов - в 12,22% случаев. Оценка по шкале Апгар на 5 минуте у новорожденных с СДР в 28,89% случаев составила менее 4 баллов, в 60,0% случаев - 4-6 баллов и 7-8 баллов - в 33,33% случаев. Оценка по шкале Сильвермана (при рождении через 2, 6, 12 и 24 часа жизни) позволила определить легкую степень дыхательных нарушений среди 90 обследованных недоношенных новорожденных в 28,9% случаев, среднюю и тяжелую - в 61,1 и 10,0% случаев соответственно. Из 90 обследованных новорожденных РДС сопровождался гипоксическим поражением ЦНС различной степени тяжести в 51,1% случаев, а ведущими клиническими синдромами были синдром угнетения и возбуждения. В целом, из 90 недоношенных новорожденных синдром возбуждения диагностировался у 37 (41,1%), синдром угнетения - у 42 (46,7%) и гипертензионный синдром - у 11 (12,2%) детей.

Сатурация измерена у всех детей (табл. 1).

Таблица 1
Показатель оксигенации крови (SpO₂) обследованных недоношенных новорожденных

Время от рождения	Основная группа (n=90)	Контрольная группа (n=30)
5 мин	68,5±2,13%	80,0±1,75%
10 мин	70,7±2,08%	83,4±1,80%
1 сутки	73,0±2,58%	84,7±2,12%
3 сутки	74,3±2,75%	85,3±2,11%
5 сутки	72,7±1,85%	87,4±2,06%

Как видно, на 5-ой и 10-й минутах жизни новорожденных обеих групп достоверной разницы в изменении показателя оксигенации крови не отмечалось. Однако к 3-м суткам картина меняется. В контрольной группе SpO₂ приближается к нормальным значениям, а в основной группе изменений практически не отмечается. На 5-е сутки в контрольной группе тенденция сохраняется, а в основной группе средний показатель оксигенации снижается. Сравнительный анализ показал, что величина SpO₂ в основной группе

на 5 и 10 минутах жизни была ниже соответственно на 15% и 15,2%, а на 1, 3 и 5 сутки - на 13,8%, 12,9% и 16,8% соответственно.

Следовательно, у недоношенных новорожденных с РДС сатурация была ниже, чем у детей контрольной группы, но разница не носила достоверный характер. Наши данные согласуются с данными литературы [10].

При определении сатурации было установлено, что низкий уровень SpO₂ чаще отмечался у детей с поражением ЦНС (табл. 2).

Таблица 2
Показатель оксигенации крови (SpO₂) недоношенных новорожденных с поражением ЦНС и без него

Время от рождения	Новорожденные с РДС и поражением ЦНС (n=46)	Новорожденные с РДС без поражения ЦНС (n=44)	Контрольная группа (n=30)
5 мин	67,2±1,61%	68,0±2,11%	80,0±1,75%
10 мин	70,9±2,20%	72,2±1,55%	83,4±1,80%
1 сутки	73,3±2,02%	77,1±2,0%	84,7±2,12%
3 сутки	74,1±2,21%	76,5±1,78%	85,3±2,11%
5 сутки	72,0±1,37%	73,3±1,46%	87,4±2,06%

Мониторинговое исследование содержания кислорода в крови показало, что минимальный уровень сатурации отмечался у детей основной группы с поражением ЦНС. Результаты сравни-

тельного анализа показателей оксигенации пациентов с поражением ЦНС и без поражения ЦНС приведены на рис. 1.

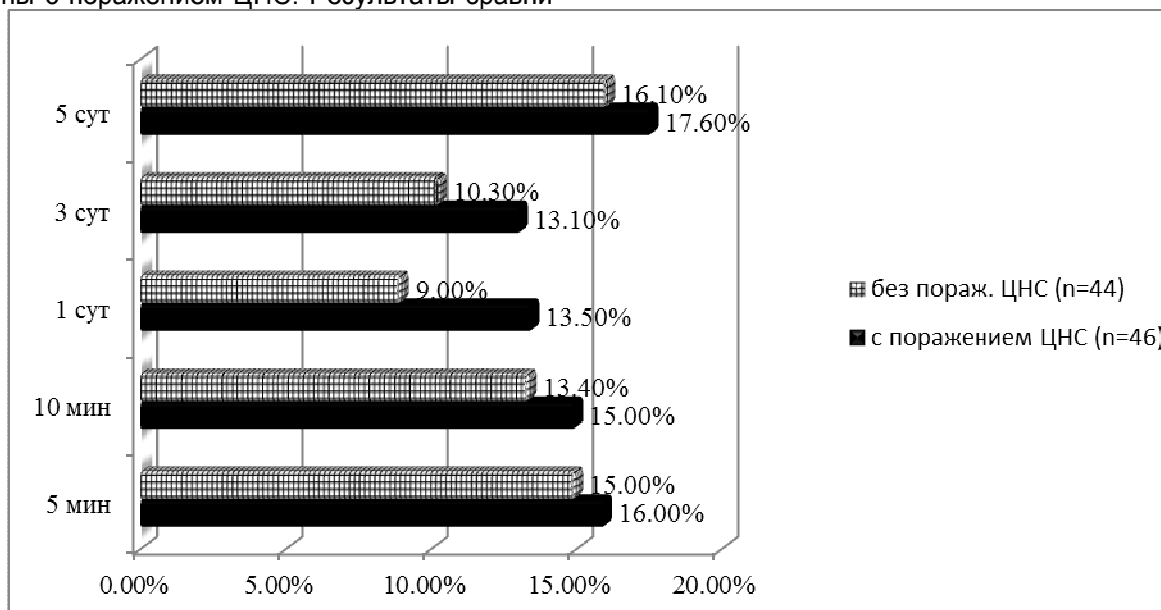


Рис.1. Частота случаев низкой сатурации у новорожденных с РДС и поражением ЦНС и без него (в %).

Как видно из представленных на рис. 1 показателей, минимальный уровень кислорода в крови при сравнении с контролем отмечался у недоношенных новорожденных с РДС и поражением ЦНС на 5 сутки.

В течение времени наблюдения, согласно полученным результатам, имелись существенные различия в уровнях SpO₂ для отдельных пациентов, о чем свидетельствуют данные, полученные при мониторинговом обследовании пациентов основной группы с поражением ЦНС.

Поскольку нарушениям были более подвержены дети I и II группы, т.е. новорожденные с гестационным возрастом от 28 до 32 недель, для дальнейшего анализа мы взяли эту группу, всего 51 новорожденный.

По виду принимаемого лечения больные дети были разделены на 2 группы: 1 группа (основная) - 25 новорожденных детей с СДР, у которых в качестве стартовой терапии применен ранний назальный СРАР; 2 группу (сравнения) составили 26 новорожденных с СДР, у которых была проведена - интубация и ИВЛ.

Новорожденные, вошедшие в исследование, статистически не отличались по гестационному возрасту, массе тела при рождении, половой принадлежности, оценкам по шкале Апгар на 1-й и 5-ой минутах, показателям насыщения гемоглобина кислородом (SpO₂) до начала дыхательной терапии. Кроме того, базовая терапия в обеих группах новорожденных была идентична (табл. 3).

Таблица 3
Сравнительная характеристика групп новорожденных до начала терапии

Показатели	Группы	
	Основная группа (n=25)	Группа сравнения (n=26)
гестационный возраст, нед	30,7±2,20	31,0±1,88
пол, м/д	14/11 (56,0%/44,0%)	15/11 (57,7%/42,3%)
масса тела, г	2230±448,7	2258±507,8
длина тела, см	44,5±2,5	44,2±2,8
кесарево сечение	7 (28,0%)	6 (23,1%)
Оценка по шкале Апгар 1 мин	4,56±2,02	5,1±1,77
Оценка по шкале Апгар 5 мин	6,0±1,5	6,11±1,90
Максимальное FiO ₂	0,77±0,20	0,80±0,22
Показатели SpO ₂ до терапии СРАР/ИВЛ	88,4±4,82	88,6±4,94
Показатели SpO ₂ во время терапии СРАР/ИВЛ, %	94,5±1,64	90,2±2,05
Фракционное содержание кислорода в газовой смеси, FiO ₂ , %	24,6±2,3	26,7±2,9
Продолжительность ИВЛ, дни	-	9,1±0,5
Зависимость от дополнительного O ₂ , дни	9,4±5,11	10,7±7,1
Длительность госпитализации, дни	19,8±7,02	18,9±7,82
Исход: выжило, %	23 (92,0%)*	18 (69,2%)

Примечание: * - статистическая достоверность различий между группами (p<0,05).

Из представленных в табл. 3 данных следует, что новорожденные основной группы, получившие в качестве стартовой терапии дыхательных расстройств назальную СРАР, не отличались по гестационному возрасту, массе и длине тела, способу родоразрешения, по оценке новорожденных по шкале Апгар. Показатель насыщения гемоглобина кислородом (SpO_2) после начала дыхательной терапии с помощью назальной СРАР был выше на 4,8%, что, по-видимому, отразилось на выживаемости новорожденных. Выживаемость новорожденных I группы достоверно выше в 1,32 раза ($p < 0,05$), по сравнению с детьми II группы. Как видно, метод ранней назальной СРАР при СДР у недоношенных детей эффективней традиционного метода респираторной терапии.

Основная группа и группа сравнения в свою очередь в зависимости от тактики проведения СРАР и ИВЛ были разделены на подгруппы. Первая подгруппа (1а) основной группы включала 13 детей, которые прошли сочетанное лечение СРАР с ранним введением курсурфа; вторая подгруппа (1б) - 12 детей получали сурфактант после того, как артериально-альвеолярное соотношение O_2 опускалось ниже 0,22 в течение 30 минут или более, т.е. позднее введение курсурфа. В первую подгруппу (2а) группы сравнения вошли 13 детей, которые кроме ИВЛ принимали сурфактант (курсурф), во вторую подгруппу (2б) вошли 13 новорожденных группы сравнения, не получавшие сурфактантную терапию (табл. 4).

Таблица 4
Сравнительная характеристика подгрупп новорожденных до начала терапии

Показатель	Основная группа (n=25)		Группа сравнения (n=26)	
	1а подгруппа (n=13)	1б подгруппа (n=12)	2а подгруппа (n=13)	2б подгруппа (n=13)
гестационный возраст, нед	30,2±1,88	30,3±2,0	32,7±1,21	31,2±1,05
пол, м/д (%)	7/6 (53,8/46,2)	7/5 (58,3/41,7)	7/6 (53,8/46,2)	8/5 (61,5/38,5)
масса тела, г	2225±507	2231±494	2242±500,2	2261±497,4
длина тела, см	45,1±1,08	44,4±1,77	44,7±1,85	44,0±1,92
кесарево сечение	4 (30,8%)	3 (25,0%)	3 (23,1%)	3 (23,1%)
Оценка по шкале Апгар 1 мин	4,50±2,11	4,64±2,0	4,72±1,68	5,0±1,70
Оценка по шкале Апгар 5 мин	6,1±1,2	6,0±1,0	6,0±1,5	6,1±1,1
Максимальное FiO_2	0,78±0,16	0,80±0,12	0,80±0,20	0,80±0,10
Длительность макс. FiO_2 (часы)	5,15±3,80	5,20±4,06	6,2±4,12	6,0±5,10
Показатели SpO_2 до терапии СРАР/ИВЛ	90,0±3,66	88,2±4,30	84,8±5,12	88,2±5,02
Показатели SpO_2 во время терапии СРАР/ИВЛ, %	95,2±1,55	92,0±1,62	90,4±1,50	88,8±1,70
Фракционное содержание кислорода в газовой смеси, FiO_2 , %	24,0±1,82	24,6±2,0	25,8±2,3	27,3±2,0
Продолжительность ИВЛ, дни	-	-	8,8±0,8	9,2±0,7
Зависимость от дополнительного O_2 (дни)	7,3±2,45	9,0±4,23	9,0±3,12	10,4±5,18
Длительность госпитализации, дни	16,3±5,18	18,6±6,03	16,8±7,0	18,7±5,27
Исход: выжило (%)	13 (100%)*	10 (83,3%)	10 (76,2%)	8 (61,5%)

Примечание: * - статистическая достоверность различий между 1а подгруппой и другими подгруппами ($p < 0,05$).

Индекс оксигенации у детей основной группы и группы сравнения составлял в среднем при вступлении 5,2 и 5,0, после лечения 3,2 и 3,8 соответственно. При этом значительное сниже-

ние индекса оксигенации отмечалось при ранней назальной СРАР и введении сурфактанта (1а подгруппа) (рис. 2).

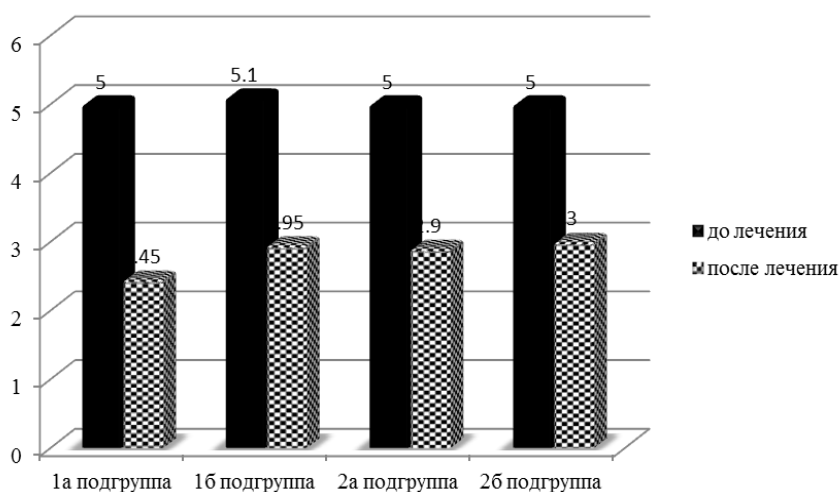


Рис. 2. Индекс оксигенации у обследованных новорожденных при поступлении и после полученной терапии.

Из приведенных на рис. 2 показателей следует, что максимальные значения индекса оксигенации не превышали 5,1, но после терапии назальным CPAP с ранним введением сурфактанта он снизился в 2,0 раза ($p < 0,05$), после назальной CPAP с поздним введением сурфактанта - в 1,7 раза ($p < 0,05$), после ИВЛ в сочетании с сурфактантом и без сурфактанта - в 1,7 раза ($p < 0,05$) соответственно. При этом значительное снижение индекса оксигенации отмечалось при ранней назальной CPAP и введении сурфактанта (1а подгруппа).

Вывод

Полученные данные свидетельствуют об эффективности респираторной поддержки назальным CPAP с ранним введением сурфактанта.

Перспективой дальнейших исследований является разработка мероприятий, позволяющих влиять на снижение индекса оксигенации у недоношенных новорожденных.

Литература

1. Голубев А.М. Патогенез острого респираторного дистресс-синдрома / А.М. Голубев, В.В. Мороз, Д.В. Сундуков // Общая реаниматология. – 2012. - № 4. - С. 13-21.
2. Горбачев В.И. Современные методы респираторной терапии у новорожденных детей. Пособие для врачей / В.И. Горбачев, О.Э. Миткинов, В.В. Ковалев. – Иркутск : РИО ГБОУ ДПО ИГМАПО, 2013. - 52 с.
3. Гулямова М.А. Респираторный дистресс-синдром у новорожденных. Метод. рекоменд. / М.А. Гулямова, С.В. Рудницкая, М.А. Исмаилова. - Ташкент, 2010. - 29 с.
4. Кузьменко Г.Н. Отдельные механизмы развития гемостазиологических нарушений у недоношенных новорожденных с респираторным дистресс-синдромом / Г.Н. Кузьменко, С.Б. Назаров, В.В. Чемоданов // Вестник новых медицинских технологий. – 2009. - Том XVI, № 3. - С. 7-11.
5. Мороз В.В. Респираторный дистресс-синдром новорожденных. Патогенез, диагностика, клиника, лечение / В.В. Мороз, А.М. Голубев, С.А. Перепелица. – Москва : Palmarium Academic Publishing, 2014. - 136 с.
6. Омолоева Т.С. Особенности организации лечебно-профилактической помощи недоношенным детям на педиатрическом участке, дифференцированная тактика наблюдения. Метод. рекомендации / Т.С. Омолоева. – Иркутск : ИГМУ, 2011. - 33 с.
7. Cogo P.E. Dosing of porcine surfactant: effect on kinetics and gas exchange in respiratory distress syndrome / P.E. Cogo, M. Facco, M. Simonato [et al.] // Pediatrics. – 2009. - Vol. 124. - P. e950-e957.
8. Dargaville P.A. The OPTIMIST-A trial: evaluation of minimally-invasive surfactant therapy in preterm infants 25–28 weeks

- gestation / P.A. Dargaville, A. Aiyappan, A. Cornelius, C. Williams [et al.] // BMC Pediatrics. – 2014. - Vol. 14. - P. 213-225.
9. Finer N.N. Early CPAP versus surfactant in extremely preterm infants / N.N. Finer, W.A. Carlo, M.C. Walsh [et al.] // N. Engl. J. Med. – 2010. - Vol. 362. - P. 1970–1979.
10. Hagadorn J.I. Achieved Versus Intended Pulse Oximeter Saturation in Infants Born Less Than 28 Weeks' Gestation: The AVIOx Study / J.I. Hagadorn [et al.] // Pediatrics. – 2006. - Vol.118. - P. 1574-1582.
11. Lindwall R. Respiratory distress syndrome aspects of inhaled nitric oxide, surfactant and nasal CPAP / R. Lindwall. – Stockholm : Karolinska Institute, 2005. - P. 3-13.
12. Speer C.P. Surfactant therapy: past, present and future / C.P. Speer, D.G. Sweet, H.L. Halliday // Early Hum Dev. – 2013. - Vol. 89 (Suppl. 1). - P. S22–S24.

References

1. Golubev A.M. Patogenez ostrogo respiratornogo distress-sindroma / A.M. Golubev, V.V. Moroz, D.V. Sundukov // Obshhaja reanimatologija. – 2012. - № 4. - S. 13-21.
2. Gorbachev V.I. Sovremennye metody respiratornoj terapii u novorozhdennyh detej. Posobie dlja vrachej / V.I. Gorbachev, O.Je. Mitkinov, V.V. Kovalev. – Irkutsk : RIO GBOU DPO IGMАPO, 2013. - 52 s.
3. Guljamova M.A. Respiratornyj distress-sindrom u novorozhdennyh. Metod. rekomend. / M.A. Guljamova, S.V. Rudnickaja, M.A. Ismailova. - Tashkent, 2010. - 29 s.
4. Kuz'menko G.N. Otdel'nye mehanizmy razvitiya gemostaziologicheskikh narushenij u nedonoshennyh novorozhdennyh s respiratornym distress-sindromom / G.N. Kuz'menko, S.B. Nazarov, V.V. Chemodanov // Vestnik novyh medicinskih tehnologij. – 2009. - Tom XVI, № 3. - S. 7-11.
5. Moroz V.V. Respiratornyj distress-sindrom novorozhdennyh. Patogenez, diagnostika, klinika, lechenie / V.V. Moroz, A.M. Golubev, S.A. Perepelica. – Moskva : Palmarium Academic Publishing, 2014. - 136 s.
6. Omoloeva T.S. Osobennosti organizacii lechebno-profilakticheskoj pomoshhi nedonoshennym detjam na pediatricheskom uchastke, differencirovannaja taktika nabljudenija. Metod. rekomendacii / T.S. Omoloeva. – Irkutsk : IGMU, 2011. - 33 s.
7. Cogo P.E. Dosing of porcine surfactant: effect on kinetics and gas exchange in respiratory distress syndrome / P.E. Cogo, M. Facco, M. Simonato [et al.] // Pediatrics. – 2009. - Vol. 124. - P. e950-e957.
8. Dargaville P.A. The OPTIMIST-A trial: evaluation of minimally-invasive surfactant therapy in preterm infants 25–28 weeks gestation / P.A. Dargaville, A. Aiyappan, A. Cornelius, C. Williams [et al.] // BMC Pediatrics. – 2014. - Vol. 14. - P. 213-225.
9. Finer N.N. Early CPAP versus surfactant in extremely preterm infants / N.N. Finer, W.A. Carlo, M.C. Walsh [et al.] // N. Engl. J. Med. – 2010. - Vol. 362. - P. 1970–1979.
10. Hagadorn J.I. Achieved Versus Intended Pulse Oximeter Saturation in Infants Born Less Than 28 Weeks' Gestation: The AVIOx Study / J.I. Hagadorn [et al.] // Pediatrics. – 2006. - Vol.118. - P. 1574-1582.
11. Lindwall R. Respiratory distress syndrome aspects of inhaled nitric oxide, surfactant and nasal CPAP / R. Lindwall. – Stockholm : Karolinska Institute, 2005. - P. 3-13.
12. Speer C.P. Surfactant therapy: past, present and future / C.P. Speer, D.G. Sweet, H.L. Halliday // Early Hum Dev. – 2013. - Vol. 89 (Suppl. 1). - P. S22–S24.

Реферат

РІВЕНЬ ОКСИГЕНАЦІЇ У НЕДОНОШЕНИХ НОВОНАРОДЖЕНИХ НА ТЛІ РАНЬОЇ НАЗАЛЬНОЇ CPAP І СУРФАКТАНТА
Асадова С.І.

Ключові слова: недоношені новонароджені, респираторний дистрес-синдром, сатурація, індекс оксигенації, CPAP, сурфактант.

Обстежено 90 недоношених новонароджених. Діти надходили у відділення реанімації в перші 24-72 годин життя. Залежно від гестаційного віку новонароджені були розділені на 3 групи: I група - 30 новонароджених у віці 28-30 тижнів гестації; II група - 30 новонароджених у віці 31-33 тижнів гестації, і III група - 30 новонароджених у віці 34-36 тижнів гестації. На 5-й і 10-й хвилинах життя новонароджених з РДС і контрольної групи достовірної різниці в зміні показника оксигенації крові не відзначалося. Однак до 3-х в контрольній групі SpO₂ наближається до нормальних значень, а в основній групі змін практично не відзначається. На 5-у добу в контрольній групі тенденція зберігається, а в основній групі середній показник оксигенації знижується. Порівняльний аналіз показав, що величина SpO₂ в основній групі на 5 і 10 хвилинах життя була нижчою відповідно на 15% і 15,2%, а на 1, 3 і 5 добу - на 13,8%, 12,9% і 16, 8% відповідно. Мінімальний рівень кисню в крові при порівнянні з контролем відзначався у недоношених новонароджених з РДС і ураженням ЦНС на 5 добу. Після терапії назальним CPAP з раннім введенням сурфактанту індекс оксигенації знизився в 2,0 рази ($p < 0,05$), після назальної CPAP з пізнім введенням сурфактанту - в 1,7 разу ($p < 0,05$), після ШВЛ в поєднанні з сурфактантом і без сурфактанту - в 1,7 разу ($p < 0,05$) відповідно. При цьому значне зниження індексу оксигенації зазначалося при ранній назальній CPAP та введенні сурфактанту.

Summary

LEVEL OF OXYGENATION IN PRETERM INFANTS SUPPORTED WITH EARLY NASAL CPAP AND SURFACTANT

Asadova S. I.

Key words: premature newborn, respiratory distress syndrome, saturation, oxygenation index, CPAP, surfactant.

Purposes: to determine the oxygenation index and its dynamics against the background of complex therapy of preterm infants with respiratory distress syndrome.

Object and methods. The study involved 90 preterm infants with RDS (boys made up 64,44% (58), girls made up 35,56% (32)). In most cases, children were admitted to the ICU for the first 24-72 hours of their life. Depending on the gestational age newborns were divided into 3 groups: I group - 30 infants aged 28-30 weeks of gestation; group II - 30 newborns aged 31-33 weeks of gestation, and group III - 30 infants aged 34-36 weeks of gestation. The control group includes 30 premature infants without RDS born by somatically healthy women. We determined the rate of SpO₂ indicating the oxygen saturation of blood. The measurement was performed by the method of pulse oxymetry with pulse oxymeter MD300 B (Russia). As intensive care measure we used nasal CPAP (continuous positive airway pressure) machine on the "Infant Flow", which was performed with a flow of 6-8 l/min, reaching the average airway pressure of 3.2-5 cm water. Preterms started the therapy with FiO₂ concentration about 30-60% with a gradual decrease to 21% within 12-24 hours. Curosurf (Nycomed, Austria) was used for surfactant therapy.

Results and discussion. 35,55% of neonates evaluated by Apgar scale in the first minute scored less than 4 sco, reduced in the, 52,22% of neonates had 4-6 scores, 12,22% of neonates had 7-8 scores. Assessment by the Apgar scale at the 5th minute showed the following results: 28,89% of newborns with SDR had less than 4 scores, 60,0% of neonates had 4-6 points, 33,33% of neonates had 7-8. Rating on a Silverman scale (from the birth through 2, 6, 12 and 24 hours) allowed to determine the mild degree of respiratory disorders among 90 examined preterm infants (28.9%), moderate and severe disorders were observed in 61,1 (10.0%), respectively. 90 neonatal RDS were accompanied with hypoxic CNS damage of various severity, and the main clinical syndromes were the syndrome of depression and excitation. Out of 90 preterm infants excitation syndrome was diagnosed in 37 (41.1 %), the syndrome of depression was detected in 42 (46,7%) and hypertensive syndrome was in 11 (12,2%) children. At the 5th and 10th minutes of life of newborns with RDS and the control groups demonstrated no significant difference in the change in the blood oxygenation. However, in the control group, SpO₂ reached to normal values, but in the main group this changes was not observed. On the 5th day in the control group the trend continued, but in the main group the average oxygenation decreased. Comparative analysis showed that the SpO₂ value in the main group at the 5th and 10th minutes of life was lower respectively by 15% and 15.2%, and on the 1st, 3rd, and 5th days by 13.8%, 12.9% and 16.8 percent respectively. The minimum level of oxygen in the blood when compared with the control was observed in preterm infants with RDS and CNS on the 5th day. After the therapy with nasal CPAP and early introduction of surfactant, the oxygenation index decreased twice ($p < 0.05$), after nasal CPAP with the late introduction of surfactant in 1.7 times ($p < 0.05$) after mechanical ventilation in combination with surfactant and without surfactant in 1.7 times ($p < 0.05$), respectively. Thus a significant reduction in the oxygenation index was noted due to early nasal CPAP and surfactant administration

Conclusion. The data obtained show the effectiveness of the respiratory support CPAP nasal with the early introduction of surfactant.

УДК 616-006.483 + 611.821.7 + 611.82 + 616-091

Багрій М.М., Данилишин І.Є., Закалик М.С., Богдан І.С., Іваник Р.Ю.

ЕПЕНДИМОМА КІНСЬКОГО ХВОСТА

Військово-медичний клінічний центр Західного регіону, м. Львів

Епендимомы кінського хвоста спинного мозку належать до нейроектодермальних пухлин, їх частота становить 50-60% у структурі всіх новоутворень спинного мозку і 90% – в структурі пухлин кінського хвоста спинного мозку. Метою роботи було проведення клініко-морфологічного аналізу випадку міксопапілярної епендимомы кінського хвоста спинного мозку в 14-річного хлопця, що знаходився на лікуванні у клініці нейрохірургії та неврології Військово-медичного клінічного центру Західного регіону. Описано типовий варіант пухлини кінського хвоста спинного мозку. Незважаючи на те, що епендимома кінського хвоста є найчастішим видом пухлин даної ділянки спинного мозку, у нейрохірургічній, неврологічній, а тим паче у патоморфологічній практиці вона є рідкісною. Середній вік пацієнтів становить 35 років, проте пухлина може виявлятися й у більш молодому віці, як у наведеному випадку. За даними Є.І. Слинько, О.Г. Карлійчук (2008), які провели аналіз 74 випадків епендимом кінського хвоста, наймолодшому пацієнту було 7, найстаршому – 68 років. В ділянці кінського хвоста переважають міксопапілярні епендимомы, які виявляють у 45% хворих, за ступенем анаплазії класифікуються як Grade 1.

Ключові слова: епендимома, кінський хвіст, спинний мозок, діагностика.

Вступ

В ділянці мозкового епіконуса, конуса та кінського хвоста (КХ) спинного мозку (СМ) пухлини утворюються з клітинних елементів центральної чи периферичної нервової системи та залишків ембріональних структур, таких як термінальна нитка [2].

Епендимомы СМ виникають із епендимарної вистилки центрального каналу СМ; *епендимарних клітинних груп у термінальній нитці; гнізд епендимарних клітин, які залишилися після розвитку ембріона екстрадурально* [2]. Епендимомы ділянки КХ СМ належать до нейроектодермальних пухлин, їх частота становить 50-60% в структурі всіх новоутворень СМ і 90% – в структурі пухлин ділянки КХ СМ [3, 4]. Це досить рідкісні пухлини. У США епендимому, яка розташована в конусі, КХ СМ щорічно діагностують у 110 хворих [2]. Найчастіше епендимомы ділянки КХ СМ проявляються у хворих віком 35 років, частіше у чоловіків [1, 3, 5].

Відсутність патомомонічної симптоматики для даного виду патології призводить до того, що більшість хворих тривалий час лікується амбулаторно або стаціонарно з приводу дегенеративно-дистрофічних захворювань поперекового відділу хребта, радикуліту, ішіасу тощо. Тільки при неефективності лікування ставиться питання про спеціальне нейровізуалізуюче обстеження [1].

Мета роботи

Проведення клініко-морфологічного аналізу випадку міксопапілярної епендимомы кінського хвоста спинного мозку у клініці нейрохірургії та неврології Військово-медичного клінічного центру Західного регіону МО України (ВМКЦ ЗР).

Об'єкт і методи дослідження

Об'єктом дослідження став випадок міксопапілярної епендимомы кінського хвоста спинного мозку у 14-річного хлопця, що знаходився на лі-

куванні у ВМКЦ ЗР.

Методи дослідження – аналіз медичної карти стаціонарного хворого нейрохірургічного відділення ВМКЦ ЗР, патогістологічне дослідження оперативно видаленої пухлини кінського хвоста із забарвленням гістохризид гематоксиліном і еозинном.

Результати досліджень та їх обговорення

Хворий Л., 14 років, поступив у ВМКЦ ЗР 03.08.2015 року зі скаргами на біль, обмеження рухів у поперековому відділі хребта, слабкість у нижніх кінцівках.

Анамнез хвороби: вищезгадані скарги турбують близько року.

Дані об'єктивного дослідження: внутрішні органи та системи без особливостей, пульс 72 уд./хв, АТ 120/70 мм рт.ст. Загальноклінічні аналізи та ЕКГ в межах норми.

Вертебрологічно: поперековий лордоз згладжений; вісьове навантаження, компресія остистих відростків, пальпація паравертебральних точок болючі в поперековому відділі хребта; рухи в хребті болючі й обмежені в поперековому відділі; відстань від остистого С7 хребця до S1 хребця при згинанні тулуба збільшується на 2 см, при розгинанні назад зменшується на 1 см; повороти в поперековому та грудному відділі хребта в межах 10°.

Неврологічно: свідомість ясна, ізокорія, конвергенція збережена, фотореакції зіниць збережені, рухи очних яблук в повному об'ємі, відмічається тремор повік, язик по серединній лінії, ахіловий рефлекс знижений з обох сторін, інші сухожилкові та периостальні рефлекси рівномірні, сила м'язів обох гомілок 4 бали, інші групи – 5 балів, порушень чутливості немає, менингеальні симптоми не визначаються, патологічні симптоми не викликаються.

МРТ нижньо-грудного та попереково-крижового відділів хребта без контрастного підсилення (30.07.2015 року): весь просвіт хребтового каналу на рівні каудальної замикальної

пластини частини L1 тіла – L2 хребця виповнює пухлина розміром 31×18×19 мм з чіткими рівними контурами, однорідної структури, ізointенсивного сигналу в T1 та T2, викликає деяке розширення спинномозкового каналу, розсуває та компресує корінці кінського хвоста (рис. 1). Конус спинного мозку чітко візуалізується, зміщений дорзально та вправо, термінальні відділи спинного мозку без вогниць патологічної зміни інтенсивності сигналу. Поперековий лордоз збережений. Співвідношення хребців не порушені. Тіла хребців нормальної конфігурації, правильної структури, без патологічної зміни інтенсивності сигналу. Корковий шар збережений. Дуговідросткові суглоби без особливостей. Міжхребцеві отвори без ознак стенозу. Форма, висота міжхребцевих дисків збережені. Чітка диференціація пульпозних ядер та фіброзних кілець міжхребцевих дисків. Паравертебральні м'які тканини не змінені. **Висновок:** МРТ-ознаки інтрадуральної екстрамедулярної пухлини на рівні L1-L2; враховуючи гіпо-ізоінтенсивний сигнал на T2, може відповідати менінгіомі, зважаючи на локалізацію – епендимомі, проте потребує диференційної діагностики з невриномою.



Рис. 1. МРТ хребта на рівні нижньо-грудного та попереково-крижового відділів: визначається об'ємне утворення (епендимома кінського хвоста) на рівні L1-L2 хребців.

Операція (04.08.2015 року): остеопластична ламіномія L2, мікрохірургічне видалення, ультразвукова деструкція новоутворення кінського хвоста. В ході оперативного втручання після розсічення твердої мозкової оболонки виявлена м'якої консистенції пухлина зі слабкою капсулою; пухлина виростає з термінальної нитки. Утворення відділене від корінців, конусу, видалене тотально. Тверда мозкова оболонка ушита, дужка фіксована титановою сіткою.

Патогістологічно (№ 9318-27 від 07.08.2015 року) досліджувана пухлина папілярної будови

(рис. 2). Основа сосочків представлена пухкою сполучною тканиною з гіалінозом і мукоїдним набуханням. У товщі сполучнотканинної стріми візуалізуються просвіти судин, частина з яких заповнена еритроцитами. Сосочки вкриті епендимарними клітинами з нечіткими межами, округлими помірно базofilними ядрами з гомогенним хроматином, еозинofilною цитоплазмою. Клітини розташовуються переважно у кілька рядів, формують епітеліальні проліферати. Атипiзм клітин і мітози не візуалізуються.

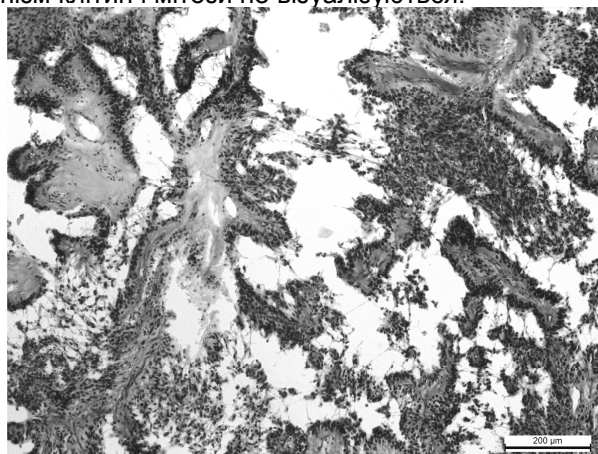


Рис. 2. Міксопапілярна епендимома кінського хвоста, Grade 1. Забарвлення: гематоксилін та еозин. 36.: ×100.

Післяопераційний період перебігав без ускладнень, поступово збільшується сила в нижніх кінцівках, рана загоїлась первинним натягом.

Описано типовий варіант пухлини кінського хвоста спинного мозку. Незважаючи на те, що епендимома кінського хвоста є найчастішим видом пухлин даної ділянки СМ [3, 4], у нейрохірургічній, неврологічній, а тим більш у патоморфологічній практиці вона є рідкісною. Середній вік пацієнтів становить 35 років [1, 3, 5], проте пухлина може виявлятися й у більш молодому віці, як у вищенаведеному випадку. За даними Є.І. Слинко, О.Г. Карлійчук (2008), які провели аналіз 74 випадків епендимом кінського хвоста, наймолодшому пацієнту було 7, найстаршому – 68 років [3]. В ділянці КХ переважають міксопапілярні епендимоми, які виявляють у 45% хворих, за ступенем анаплазії класифікуються як Grade 1 [3].

Перспективи подальших досліджень

Провести клініко-морфологічні кореляції пухлин спинного мозку у клініці нейрохірургії та неврології.

Література

1. Карлійчук О.Г. Хірургічне лікування епендимом кінського хвоста і термінальної нитки спинного мозку / О.Г. Карлійчук // Клінічна анатомія та оперативна хірургія. – 2009. – Т. 8, №1. – С. 22-25.
2. Слинко Е.И. Хирургическое лечение эпендимом конского хвоста спинного мозга и его результаты / Е.И. Слинко, А.Г. Карлійчук // Український нейрохірургічний журнал. – 2007. – №2. – С. 46-50.
3. Слинко Е.И. Наиболее и наиболее отдаленные результаты хирургического лечения эпендимом кінського хвоста / Є.І. Слинко, О.Г. Карлійчук // Український нейрохірургічний журнал. – 2008. – №4. – С. 47-51.

4. Cauda equina tumors: a French multicenter retrospective review of 231 adult cases and review of the literature / M. Wager, F. Lapiere, J.L. Blanc [et al.] // *Neurosurg. Rev.* – 2000. – Vol. 23. – P. 119-129.
5. Spinal cord ependymomas in adults: Analysis of 15 cases / Z. Kocak, M. Garipagaoglu, M. Adli [et al.] // *J. Exp. Clin. Cancer Res.* – 2004. – Vol. 23, № 2. – P. 201-206.

References

1. Karlijchuk O.G. Xirurgichne likuvannya ependimom kins'kogo xvosta i terminal'noi nitki spinnogo mozku / O.G. Karlijchuk // *Klinichna anatomiya ta operativna xirurgiya.* – 2009. – Т. 8, №1. – S. 22-25.

2. Sly'n'ko E.I. Xirurgicheskoe lechenie e'pendimom konskogo xvosta spinnogo mozga i ego rezul'taty' / E.I. Sly'n'ko, A.G. Karlejchuk // *Ukrains'kij nejroxirurgichnij zhurnal.* – 2007. – №2. – S. 46-50.
3. Slin'ko E.I. Najblizhchi ta viddaleni rezul'tati xirurgichnogo likuvannya ependimom kins'kogo xvosta / E.I. Slin'ko, O.G. Karlijchuk // *Ukrains'kij nejroxirurgichnij zhurnal.* – 2008. – №4. – S. 47-51.
4. Cauda equina tumors: a French multicenter retrospective review of 231 adult cases and review of the literature / M. Wager, F. Lapiere, J.L. Blanc [et al.] // *Neurosurg. Rev.* – 2000. – Vol. 23. – P. 119-129.
5. Spinal cord ependymomas in adults: Analysis of 15 cases / Z. Kocak, M. Garipagaoglu, M. Adli [et al.] // *J. Exp. Clin. Cancer Res.* – 2004. – Vol. 23, № 2. – P. 201-206.

Реферат

ЭПЕНДИМОМА КОНСКОГО ХВОСТА

Багрий Н.Н., Данилишин І.Е., Закалык М.С., Богдан І.С., Іваньк Р.Ю.

Ключевые слова: эпендимомы, конский хвост, спинной мозг, диагностика.

Эпендимомы конского хвоста спинного мозга относятся к нейроэктодермальным опухолям, их частота составляет 50-60% в структуре всех новообразований спинного мозга и 90% – в структуре опухолей конского хвоста спинного мозга. Целью работы было проведение клинико-морфологического анализа случая миксопапиллярной эпендимомы конского хвоста спинного мозга у 14-летнего парня, который находился на лечении в клинике нейрохирургии и неврологии Военно-медицинского клинического центра Западного региона. Описан типичный вариант опухоли конского хвоста спинного мозга. Несмотря на то, что эпендимомы конского хвоста является частым видом опухолей данного участка спинного мозга, в нейрохирургической, неврологической, а тем более в патоморфологической практике она является редкой. Средний возраст пациентов составляет 35 лет, однако опухоль может проявляться и в более молодом возрасте, как в приведенном случае. По данным Е.И. Слинько, А.Г. Карлийчук (2008), которые провели анализ 74 случаев эпендимом конского хвоста, самому младшему пациенту было 7, самому старшему – 68 лет. В области конского хвоста преобладают миксопапиллярные эпендимомы, которые обнаруживают у 45% больных, по степени анаплазии классифицируются как Grade 1.

Summary

CAUDA EQUINA EPENDYMOMA

Bagriy M.M., Danylyshyn I.Ye., Zakalyk M.S., Bogdan I.S., Ivanyk R.Yu.

Key words: ependymoma, cauda equina, spinal cord, diagnostics.

A cauda equina ependymoma of the spinal cord is a neuroectodermal tumor. Its incidence is 50-60% of the spinal cord tumors, and 90% - in the structure of the cauda equina tumors of the spinal cord. The aim was to conduct clinical and morphological analysis of the case of cauda equina mixopapillary ependymoma of the spinal cord in a 14-year-old boy, who was treated at the Clinic of Neurosurgery and Neurology Military Medical Center of the Western Region. We describe a typical form of cauda equina tumor of the spinal cord. Despite the fact that the cauda equina ependymoma is the most common type of tumors of the spinal cord, it is rare in neurosurgical, neurological, and especially in pathological practice. The mean age of patients is 35 years, but the tumor may also occur in younger patients, as in this case. According to E.I. Slynko, O.G. Karlijchuk (2008), conducted an analysis of 74 cases of ependymomas of the cauda equina, the youngest patient was 7, the oldest – 68 years old. In the cauda equina area mixopapillary ependymoma occur most frequently. They are found in 45% of patients, the degree of anaplasia is classified as Grade 1.

УДК 616.12-008.331.1-056.25-06:616.124.2

Бондарь В.Н.

АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ И МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ СИНДРОМ: ОСОБЕННОСТИ РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА И ДИАСТОЛИЧЕСКАЯ ДИСФУНКЦИЯ

Одесский национальный медицинский университет

Гипертрофия миокарда левого желудочка является наиболее характерным поражением сердца при артериальной гипертензии, существенно влияет на характер течения и прогноз заболевания, а также является самостоятельным фактором риска развития сердечно-сосудистых осложнений. Целью исследования было изучение особенностей кардиоремоделирующих процессов у больных артериальной гипертензией при наличии и отсутствии метаболического синдрома. Были обследованы 128 пациентов с артериальной гипертензией и метаболическим синдромом, которые составили основную группу, и 112 больных артериальной гипертензией без метаболического синдрома, которые составили контрольную группу. Больным обеих групп была проведена эхокардиография, по данным которой определяли основные показатели и тип ремоделирования. Полученные результаты демонстрируют более выраженные признаки гипертрофии левого желудочка у пациентов основной группы, в которой одинаково часто наблюдался как эксцентрический, так и концентрический тип гипертрофии левого желудочка. Кроме того, в данной группе наблюдалась более выраженная диастолическая дисфункция. Артериальная гипертензия в сочетании с метаболическим синдромом сопровождается более выраженными кардиоремоделирующими процессами миокарда.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, метаболический синдром, ремоделирование левого желудочка, диастолическая дисфункция.

Гипертрофия левого желудочка (ГЛЖ) является наиболее характерным поражением сердца при артериальной гипертензии (АГ), и ее наличие оказывает существенное влияние на характер течения и прогноз заболевания. ГЛЖ является самостоятельным фактором риска развития инфаркта миокарда, нарушений ритма сердца, застойной сердечной недостаточности и внезапной смерти. Однако анатомические изменения левого желудочка (ЛЖ) при АГ ограничиваются не только увеличением массы миокарда, но и, в большинстве случаев, различными изменениями геометрии [11, 17].

Под ремоделированием понимают структурную и функциональную перестройку ЛЖ, происходящую в ответ на его повреждение при патологическом процессе. С учетом различной прогностической значимости различают варианты ремоделирования ЛЖ. Согласно классификации Ganau A. и соавт. (1992) на основании индекса массы миокарда левого желудочка и относительной толщины стенки левого желудочка выделяют: концентрическую и эксцентрическую гипертрофии левого желудочка (КГЛЖ и ЭГЛЖ), концентрическое ремоделирование (КР) и нормальную геометрию левого желудочка [13].

По данным некоторых исследователей, корреляция между показателями артериального давления (АД) и структурно-функциональными показателями ЛЖ оказывается не очень высокой, и величина АД может объяснить увеличение массы миокарда лишь частично [15]. Имеются научно-клинические данные о том, что, помимо гемодинамических факторов, развитие гипертрофии связано с прямым действием нервных и гуморальных факторов (нейромедиаторов и гормонов), среди которых наиболее часто рассматриваются повышенная симпатическая активность, повышенная активность норадреналина,

ренина плазмы крови, ангиотензина II и других кардио- и вазоактивных веществ, а в последнее время и некоторых факторов гемокоагуляции [14]. Кроме того, дополнительным фактором риска развития ремоделирования ЛЖ у больных АГ является наличие сопутствующего ожирения, наиболее часто в рамках метаболического синдрома (МС).

Одним из важных механизмов развития сердечно-сосудистых заболеваний, в частности АГ, при ожирении является нарушение синтеза NO [16]. Нарушение эндотелийзависимой вазодилатации при ожирении обусловлено повышением содержания свободных жирных кислот в циркулирующей крови, увеличением продукции провоспалительных цитокинов, свободных кислородных радикалов, активации протеинкиназы С и усугубления дислипидемии [20]. Все эти факторы действуют как провоспалительный стимулятор для сосудистой стенки и повышают жесткость крупнокалиберных артерий [22]. В свою очередь, повышенная артериальная жесткость увеличивает отраженную волну, в результате повышается систолическое АД и усиливается ГЛЖ [19].

В литературе нет единого мнения о влиянии избыточной массы тела и ожирения на характер геометрии левого желудочка [3, 12, 4,]. В исследовании Баженова Д.В. у мужчин избыточная масса тела и ожирение способствуют развитию концентрического ремоделирования, а у женщин избыточная масса тела не оказывает влияние на характер геометрии, в то время как ожирение приводит к эксцентрической гипертрофии левого желудочка [2, 5]. По данным других авторов, у больных с выраженным метаболическим синдромом значимых различий в ремоделировании сердца в зависимости от пола пациентов выявлено не было, и преобладающим вариантом

была концентрическая гипертрофия левого желудочка, то есть был диагностирован прогностически наиболее неблагоприятный вариант remodelирования миокарда [7, 8, 18].

Однако в настоящее время структурно-функциональные особенности remodelирования сердца, состояние внутрисердечной гемодинамики у больных артериальной гипертензией с сопутствующим метаболическим синдромом изучены недостаточно.

Помимо анатомических особенностей, функциональные изменения миокарда, в частности нарушение диастолической функции ЛЖ, также являются отражением процесса remodelирования. ГЛЖ в настоящее время рассматривается как одна из важнейших причин нарушений расслабления ЛЖ [1]. Тем не менее, признаки нарушения расслабления миокарда могут наблюдаться у больных АГ и без ГЛЖ, зачастую выявляясь раньше, чем увеличение мышечной массы миокарда. Вероятно, это связано с опережающим развитием фиброза миокарда, являющегося вторым по значимости фактором, ведущим к нарушению процесса расслабления миокарда [21].

Исследования диастолической функции левого желудочка у лиц с ожирением без сопутствующих заболеваний единичны [9]. Имеются

указания на то, что диастолическая дисфункция имеет место уже при начальных степенях ожирения у взрослых пациентов. В монографии Н.А. Мазура [6] в качестве одной из этиологических причин диастолической формы сердечной недостаточности названо ожирение. Однако анализ диастолических показателей в зависимости от степени ожирения и типа remodelирования левого желудочка авторами этих исследований не проводился.

Целью проведенного нами исследования было изучение особенностей кардиоремоделирующих процессов у больных артериальной гипертензией при наличии и отсутствии метаболического синдрома.

Нами были обследованы 128 пациентов с АГ и МС, средний возраст составил (51,8±0,9) лет (мужчин 55/43,0%, женщин 73/57,0%), которые составили основную группу. 112 больных АГ без МС, средний возраст – (53,5±1,1) лет (мужчин 58/51,8%, женщин 54/48,2%), составили контрольную группу. Обследование и постановка диагноза АГ и МС проводилась согласно критериям ISH 2011, IDF 2007. Больные обеих групп были сопоставимы по полу, возрасту, длительности и уровню АГ и сопутствующей патологии. Клинико-демографическая характеристика обследуемых больных представлена в таблице 1.

Таблица 1.

Клинико-демографические показатели обследуемых больных, (M±m)

Показатель	АГ с МС (n=128)	АГ без МС (n=112)
Средний возраст (лет)	51,8±0,9	53,5 ± 1,1
Мужчины, абс./%	55/43,0%	58/51,8%
Женщины, абс./%	73/57,0%	54/48,2%
Длительность АГ (лет)	5,3±0,3	5,7±0,3
САД (мм рт.ст.)	159,7 ± 3,5	158,8 ± 3,6
ДАД (мм рт.ст.)	92,0 ± 2,4	91,1 ± 2,4
ИМТ, кг/м ²	34,5±0,2*	25,2±0,3
ОТ, см	104,2±3,3*	90,1±2,3
Индекс НОМА, ед.	5,5±0,1*	2,8±0,2

Примечание: * - достоверность различия показателей (p<0,01)

Эхокардиография проводилась на аппарате Aloka-1400SSD (Япония) в двухмерном и М-модальном режимах с оценкой размеров полостей сердца в фазы систолы и диастолы в М-режиме по формуле L.Teichholtz (КСР – конечный систолический размер; КДР – конечный диастолический размер), фракции выброса (ФВ), толщины задней стенки левого желудочка (ТЗСЛЖ) и межжелудочковой перегородки (ТМЖП), относительной толщины стенок (ОТС), конечного диастолического и систолического объемов (КДО и КСО), с последующим расчетом массы миокарда левого желудочка (ММЛЖ) согласно формуле Devereux et al.: ММЛЖ = 1,04*((КДР+МЖП+ЗСЛЖ)³-КДР³)-13,6; рассчитывался индекс массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ): ММЛЖ (г): площадь поверхности тела (м²).

Верхняя граница нормальных показателей ИММЛЖ соответствовала значениям: для мужчин - 125г/м² и для женщин - 110г/м². Увеличе-

ние ОТС устанавливалось при значении показателя 0,45 и более. Кроме того, в исследуемых группах определялся вариант remodelирования согласно классификации А. Ganau.

Критериями эксцентрического типа ГЛЖ (ЭГЛЖ) считали: ОТС менее 0,45 и увеличение значения ИММЛЖ. Критериями концентрического типа ГЛЖ (КГЛЖ) считали: ОТС более 0,45 и увеличение значения ИММЛЖ. Критериями концентрического remodelирования (КР) считали: ОТС более 0,45 и отсутствие ГЛЖ.

Оценку диастолической функции ЛЖ проводили при синусовом ритме, сопоставимых ЧСС и интервале PQ в режиме импульсной доплер-ЭхоКГ. Рассчитывались общепринятые показатели трансмитрального кровотока: пиковая скорость раннего (Е, м/с) и позднего (А, м/с) диастолического наполнения, а так же соотношение Е/А; время изоволюмического расслабления (ВИВР, м/с). Согласно рекомендациям С.Р.Appleton и соавт, выделялись три типа на-

рушений диастолической функции: тип с нарушенным расслаблением, псевдонормальный и рестриктивный типы.

Математически-статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием пакета программ статистической обработки «Microsoft Excel 2003» и «Statistica 6.0». Рассчитывали среднюю арифметическую величину ряда (M), ошибку средней арифметической величины (m). Достоверность различий средних

величин между группами (независимые выборки) определяли с помощью t-критерия Стьюдента. Различия показателей считали достоверными при значении $p < 0,05$. Для сопоставления двух групп по частоте встречаемости признака и определения достоверности использовали критерий Фишера ($\varphi_{эмп}$).

Результаты проведенного исследования представлены в таблице 2.

Таблица 2.

Структурно-функциональные показатели сердца у обследуемых больных по данным эхокардиографии, (M±m)

Показатели	АГ с МС (n=128)	АГ без МС (n=112)
КСР, см	3,6±0,05	3,6±0,04
КДР, см	5,48±0,05	5,38±0,7
КСО, мл	62,4±1,51*	54,2±1,55
КДО, мл	137,5±1,9*	134,8±1,05
ТМЖП, см	1,30±0,01**	1,14±0,02
ТЗСЛЖ, см	1,26±0,01**	1,13±0,02
ФВ%	57,5±0,65	58,7±0,49
ОТС	0,47±0,02	0,45±0,02
ИММЛЖ, г/м2	144,3±5,23**	128,9±5,12
Е, м/с	0,45±0,02	0,51±0,07
А, м/с	0,76±0,03**	0,52±0,05
Е/А, ед.	0,59±0,02**	0,96±0,02
ВИВР, м/с	114,2±5,7**	105,9±3,7

Примечание: * - достоверность различия показателей ($p < 0,05$)

** - достоверность различия показателей ($p < 0,01$)

Анализируя полученные результаты, отмечались признаки ГЛЖ по данным эхокардиографии как в основной, так и в контрольной группах: наблюдалось увеличение таких показателей, как ТМЖП, ТЗСЛЖ и ИММЛЖ. Однако в группе больных с АГ и сопутствующим МС изменение данных показателей были более выраженные, чем при отсутствии МС. Так, в основной группе ТМЖП составила (1,30±0,01) см, ТЗСЛЖ - (1,26±0,01) см, ИММЛЖ - (144,3±5,23) г/м2. В контрольной группе ТМЖП составила (1,14±0,02) см, ТЗСЛЖ - (1,13±0,02) см и ИММЛЖ - (128,9±5,12) г/м2. Различия этих показателей между контрольной и основной группами были достоверными ($p < 0,01$). Данные результаты, отражающие более выраженные признаки кардиоремоделирующих процессов при артериальной гипертензии с сопутствующим метаболическим синдромом, связаны как хроническим повышением АД, так и гормонально-метаболическими нарушениями при МС. Инсулинрезистентность и, как следствие, гиперинсулинемия являются основными патогенетическими звеньями метаболического синдрома и способствуют повышению активности симпатической нервной системы, усиливают пролиферацию и рост гладкомышечных клеток. Кроме того, независимый эффект ожирения на структуру миокарда обусловлен повышением преднагрузки в результате характерного для ожирения и метаболического синдрома нарушения экскреции натрия и воды, увеличения объема циркулирующей крови, возрастания сердечного выброса

[10]. По данным эхокардиографии увеличение преднагрузки соответствует показателю КДО, увеличение постнагрузки – КСО. Так, у обследуемых больных артериальной гипертензией с метаболическим синдромом наблюдалось достоверное повышение данных показателей: КДО составил (137,5±1,9) мл, ($p < 0,05$), КСО – (62,4±1,51) мл, ($p < 0,05$).

При анализе структурно-функциональных изменений миокарда у больных АГ с МС (рис.1) нарушения геометрии левого желудочка отсутствовало у 8 человек, что составило 6%. Среди пациентов с АГ без сопутствующего МС (рис.2) нормальная геометрия ЛЖ по данным эхокардиографии с достоверным отличием наблюдалась у 15 больных, что составило 13% ($\varphi_{эмп}=1,72$, $p < 0,05$). Анализируя структуру ремоделирующих процессов ЛЖ, как в основной, так и в контрольной группах преобладал концентрический тип гипертрофии левого желудочка, то есть был диагностирован прогностически наиболее неблагоприятный вариант ремоделирования миокарда. По данным литературы [3, 5], при наличии КГЛЖ вероятность сердечно-сосудистых осложнений в течение 10 лет составляет 30%, при ЭГЛЖ данный показатель достигает 25%, при концентрическом ремоделировании – 15%. Однако у пациентов с изолированной АГ без МС частота встречаемости КГЛЖ достоверно превышала по сравнению с больными АГ и МС: 67 человек (60%) против 60 больных (47%) соответственно ($\varphi_{эмп}=1,85$, $p < 0,05$). При этом ЭГЛЖ достоверно чаще встречалась в ос-

новой группе с сопутствующим МС по сравнению с контрольной: 56 (44%) и 19 (17%) пациентов соответственно ($\varphi_{эмп}=4,25$, $p<0,01$). Такой результат, возможно, связан с тем, что при наличии МС для удовлетворения дополнительных метаболических потребностей увеличивается объём циркулирующей крови (ОЦК), происходит перегрузка объемом, что ведет к развитию эксцентрической гипертрофии ЛЖ. Концентрическое ремоделирование ЛЖ, при котором наблюдается только увеличение ОТС при нормальной массе миокарда ЛЖ, встречалось наиболее редко в обеих группах, однако с достоверным от-

личием в контрольной группе по сравнению с основной: 11 человек (10%) против 4 (3%) соответственно ($\varphi_{эмп}=2,09$, $p<0,05$). Сочетание МС с АГ представляет собой комплексный процесс, в который вовлечен ряд нарушений, в том числе повышение активности РАС и САС, инсулинорезистентность, повышение содержания циркулирующего лептина и нарушение эндотелиальной функции [24]. Данные факторы увеличивают риск развития ГЛЖ. Кардиоремоделирующие процессы носят смешанный характер и обусловлены влиянием различных компонентов, присущих этим двум состояниям.

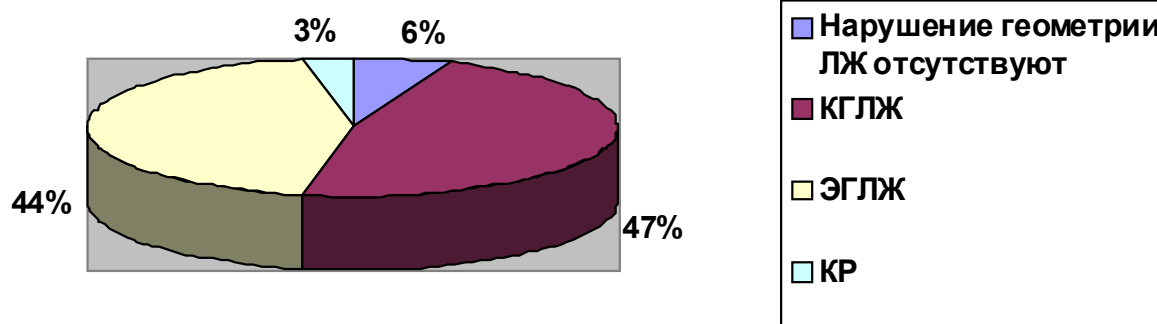


Рисунок 1. Структура вариантов ремоделирования ЛЖ у пациентов артериальной гипертензией с метаболическим синдромом

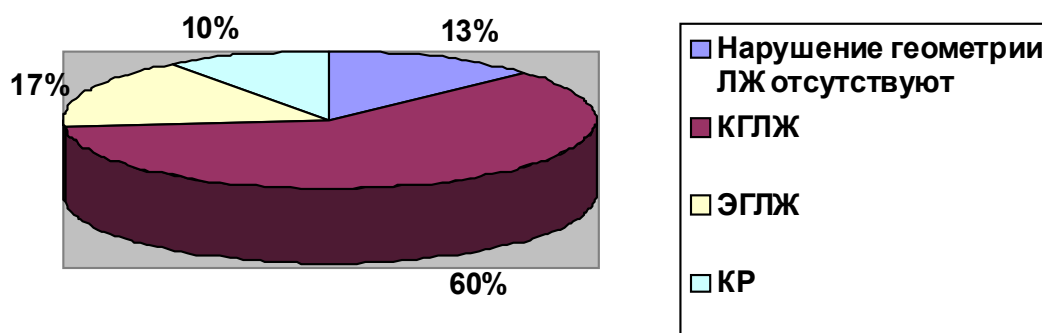


Рисунок 2. Структура вариантов ремоделирования ЛЖ у пациентов с артериальной гипертензией без метаболического синдрома

Среди обследованных лиц, в группе больных АГ с МС ($n=128$) диастолическая дисфункция ЛЖ была выявлена у 110 человек (86%), в группе больных АГ без МС ($n=112$) – у 70 человек (63%). Анализ эхокардиографических параметров, отражающих диастолическую дисфункцию ЛЖ у обследуемых больных, выявил наличие наименьших показателей у больных АГ без МС, в то время как у больных АГ с МС данные параметры были наибольшими, что свидетельствовало о более выраженной диастолической дисфункции в этой группе. Так, ВИВР в группе больных АГ с МС составил ($114,2\pm 5,7$) м/с против ($105,9\pm 3,7$) м/с у больных АГ без МС, разница между группами была достоверна ($p<0,05$). Соотношение E/A у больных АГ с МС составило

($0,59\pm 0,02$) против ($0,96\pm 0,02$) у больных АГ без МС, разница между группами была достоверна, ($p<0,05$). Полученные данные согласуются с исследованиями G. De Simone et al. [23], показавшими, что у больных ожирением и с нормальным или высоким АД диастолическая дисфункция связана с угнетением инотропного состояния миокарда и развивается вплоть до систолической дисфункции и нарушения гемодинамической функции сердца.

Выводы

Артериальная гипертензия в сочетании с метаболическим синдромом сопровождается более выраженными кардиоремоделирующими процессами миокарда – нарушением геометрии и диастолической дисфункцией левого желудоч-

ка. Нарушение геометрии левого желудочка по данным эхокардиографии достоверно чаще встречается при артериальной гипертензии с метаболическим синдромом. В структуре нарушений одинаково часто наблюдается как эксцентрический, так и концентрический тип гипертрофии левого желудочка, в отличие от изолированной артериальной гипертензии, при которой преобладает концентрический тип. Кроме того, наличие сопутствующего метаболического синдрома у больных артериальной гипертензией предполагает более выраженную диастолическую дисфункцию. Таким образом, при обследовании и лечении больных артериальной гипертензией с метаболическим синдромом необходимо уделять особое внимание диагностике, лечению и профилактике гипертрофии миокарда и диастолической дисфункции левого желудочка, поскольку данные кардиоремоделирующие процессы являются самостоятельными факторами риска развития сердечно-сосудистых осложнений.

Литература

1. Алмазов В.А. Метаболический сердечно-сосудистый синдром / [В.А. Алмазов, Я.В. Благосклонная, Е.В. Шляхто и др.] - СПб, 1999. - 375с.
2. Баженов Д.В. Особенности артериальной гипертензии на фоне избыточного веса и ожирения : метод. рекомендации / Д.В. Баженов, Н.Д. Баженов. - Ханты-Мансийск: Издат. центр ХМГМИ. - 2005. - С. 52.
3. Вебер В.Р. Ремоделирование левого и правого желудочка сердца при артериальной гипертензии и возможности медикаментозной коррекции / В.Р. Вебер, М.П. Рубанова, С.В. Жмайлова, П.М. Губская // Российский медицинский журнал. - 2009. - № 2. - С. 5-9.
4. Захарова Ю.В. Структурно-функциональные изменения сердца и эффективность антигипертензивной терапии при сочетании артериальной гипертензии и абдоминального ожирения у женщин в перименопаузе : автореф. дисс. канд. мед. наук. // Ю.В. Захарова. - Великий Новгород. - 2008. - С. 19.
5. Кобалава Ж.Д. Эхокардиографическая оценка фиброза миокарда у молодых мужчин с артериальной гипертонией и разными типами ремоделирования левого желудочка / Ж.Д. Кобалава, Ю.В. Котовская, А.Ф. Сафарова, В.С. Моисеев // Кардиология. - 2011. - № 2. - С. 34-39.
6. Мазур Н.А. Диастолическая форма сердечной недостаточности (этиология и патогенез) / Н.А. Мазур // Диастолическая дисфункция миокарда. - М., 2001. - С.3-11,18.
7. Рубанова М.П. Ремоделирование левого желудочка у больных артериальной гипертензией с абдоминальным типом ожирения / М.П. Рубанова, В.Р. Вебер, Д.П. Шматко [и др.] // Российский медицинский журнал. - 2008. - № 2. - С.11-14.
8. Шляхто Е.В. Ремоделирование сердца при гипертонической болезни / Е.В. Шляхто, А.О. Конради // Сердце.- 2002.- Т. 1, № 5.- С. 232-234.
9. Bercalp B. Obesity and left ventricular diastolic dysfunction / B. Bercalp, V. Cesur, D. Corapciogolu // Int J Cardiol. - 1995. - №52. - P.23-26.
10. Cornier M-A. The Metabolic Syndrome. / M-A. Cornier, D. Dabelea, T. L. Hernandez // Endocrine Reviews. - 2008. - №29. - P.777-822.
11. Ferrari P. Altered insulin sensitivity, hyperinsulinemia and dyslipidaemia in individuals with a hypertensive patient / P. Ferrari, P. Weidmann // Am J Med. - 1991. - №91. - P. 589-596.
12. Ford E.S. Increasing Prevalence of the Metabolic Syndrome Among U.S. Adults / E.S. Ford, W.H. Giles, A.H. Mokdad // Diabetes Care. - 2004. - №27. - P.2444-2449.
13. Ganau A. Patterns of left ventricular hypertrophy and geometric remodeling in essential hypertension / A. Ganau, R.B. Devereux, M.J. Roman et al. // J. Am. Coll. Cardiol. - 1992. - №19. - P.1550-1558.
14. Goyal R.K. Hyperinsulinemia and insulin resistance in hypertension: differential effects of antihypertensive agents / R.K. Goyal // ClinExpHypertens 1999. - 21. - P.167-179.
15. Gurgenyany S.V. The left ventricular remodeling in two clinical forms of arterial hypertension (isolated systolic and essential) / S.V.

- Gurgenyany, S.Kh. Vatinian, K.G. Nikoghosyan // J. Hypertension. - 2006. - №24 (suppl. 4). - P.52.
16. Henriksen J.H. Elevated circulating leptin levels in arterial hypertension: relationship to arteriovenous overflow and extraction of leptin / J.H. Henriksen, J. J.Holst, S. Moler // Clinical Science. - 2000. - №99. - P.527-534.
17. Julius S. Overweight and hypertension : a 2-way street? / S. Julius, M. Valentini, P. Palatini // Hypertension . - 2000. - Vol. 35, N 3. - P.807-820.
18. Laakso M. Impaired insulin mediated skeletal muscle blood flow in patients with NIDDM / M. Laakso, S.V. Edelman, G. Brechtel, A.D. Baron // Diabetes. - 1992. - №41. - P.1076-1083.
19. O'Rourke M.F. Principles and definitions of arterial stiffness, wave reflections and pulse pressure amplification / M.F. O'Rourke, M.E. Safar // Arterial stiffness in hypertension. Handbook of Hypertension. Elsevier, 2006. - V.23, №3. - P.19.
20. Prasad A. Renin-angiotensin system and angiotensin receptor blockers in the metabolic syndrome / A. Prasad, A. A. Quyyumi // Circulation. - 2004. - №110. - P. 1507-1512.
21. Rao G. Insulin resistance syndrome / G. Rao // Am Fam Physician. - 2001. - Mar 15;63(6). - P.1159-1163, 1165-1166.
22. Schindler C. The metabolic syndrome as an endocrine disease: is there an effective pharmacotherapeutic strategy optimally targeting the pathogenesis? / C. Schindler // Therapeutic Advances in Cardiovascular Disease. - 2007. - V.1, №7- P.26.
23. Simone G. Morbid Obesity and Left Ventricular Geometry / G. Simone // Hypertension. - 2007. №49. - P.7.
24. Tasić S. I. Relationship between obesity decrease and regression of hypertensive left ventricular hypertrophy / S. I. Tasić, B. Lović, Stevan Ilić et al // Medicine and Biology. - 2002. - №9. - P.181 - 187.

References

1. Almazov V.A. Metabolicheskij serdecno-sosudistyj sindrom / [V.A. Almazov, Ja.V. Blagosklonnaja, E.V. Shljahto i dr.] - SPb, 1999. - 375s.
2. Bazhenov D.V. Osobennosti arterial'noj gipertenzii na fone izbytochnogo vesa i ozhirenija : metod. rekomendacii / D.V. Bazhenov, N.D. Bazhenov. - Hanty-Mansijsk: Izdat. centr HMGM. - 2005. - S. 52.
3. Veber V.R. Remodelirovanie levogo i pravogo zheludochka serdca pri arterial'noj gipertenzii i vozmozhnosti medikamentoznoj korrekcii / V.R. Veber, M.P. Rubanova, S.V. Zhmajlova, P.M. Gubskaja // Rossijskij medicinskij zhurnal. - 2009. - № 2. - S. 5-9.
4. Zaharova Ju.V. Strukturno-funkcional'nye izmenenija serdca i jeffektivnost' antigipertenzivnoj terapii pri sochetanii arterial'noj gipertenzii i abdominal'nogo ozhirenija u zhenshhin v perimenopauze : avtoref. diss. kand. med. nauk. // Ju.V. Zaharova. - Velikij Novgorod. - 2008. - S. 19.
5. Kobalava Zh.D. Jehokardiograficheskaja ocenka fibroza miokarda u molodyh muzhchin s arterial'noj gipertoniej i raznymi tipami remodelirovanija levogo zheludochka / Zh.D. Kobalava, Ju.V. Kotovskaja, A.F. Safarova, V.S. Moiseev // Kardiologija. - 2011. - № 2. - S. 34-39.
6. Mazur N.A. Diastolicheskaja forma serdecnoj nedostatochnosti (jetilologija i patogenez) / N.A. Mazur // Diastolicheskaja disfunkcija miokarda. - M., 2001. - C.3-11,18.
7. Rubanova M.P. Remodelirovanie levogo zheludochka u bol'nyh arterial'noj gipertenzij s abdominal'nym tipom ozhirenija / M.P. Rubanova, V.R. Veber, D.P. Shmat'ko [i dr.] // Rossijskij medicinskij zhurnal. - 2008. - № 2. - S.11-14.
8. Shljahto E.V. Remodelirovanie serdca pri gipertonicheskoj bolezni / E.V. Shljahto, A.O. Konradi // Serdce.- 2002.- T. 1, № 5.- S. 232-234.
9. Bercalp B. Obesity and left ventricular diastolic dysfunction / B. Bercalp, V. Cesur, D. Corapciogolu // Int J Cardiol. - 1995. - №52. - P.23-26.
10. Cornier M-A. The Metabolic Syndrome. / M-A. Cornier, D. Dabelea, T. L. Hernandez // Endocrine Reviews. - 2008. - №29. - P.777-822.
11. Ferrari P. Altered insulin sensitivity, hyperinsulinemia and dyslipidaemia in individuals with a hypertensive patient / P. Ferrari, P. Weidmann // Am J Med. - 1991. - №91. - P. 589-596.
12. Ford E.S. Increasing Prevalence of the Metabolic Syndrome Among U.S. Adults / E.S. Ford, W.H. Giles, A.H. Mokdad // Diabetes Care. - 2004. - №27. - P.2444-2449.
13. Ganau A. Patterns of left ventricular hypertrophy and geometric remodeling in essential hypertension / A. Ganau, R.B. Devereux, M.J. Roman et al. // J. Am. Coll. Cardiol. - 1992. - №19. - P.1550-1558.
14. Goyal R.K. Hyperinsulinemia and insulin resistance in hypertension: differential effects of antihypertensive agents / R.K. Goyal // ClinExpHypertens 1999. - 21. - P.167-179.
15. Gurgenyany S.V. The left ventricular remodeling in two clinical forms of arterial hypertension (isolated systolic and essential) / S.V.
16. Henriksen J.H. Elevated circulating leptin levels in arterial hypertension: relationship to arteriovenous overflow and extraction

- of leptin / J.H. Henriksen, J. J.Holst, S. Moler // *Clinical Science*. – 2000. - №99. – P.527–534.
17. Julius S. Overweight and hypertension :a 2-way street? / S. Julius, M. Valentini, P. Palatini // *Hypertension* . - 2000. - Vol. 35, N 3. - P.807-820.
18. Laakso M. Impaired insulin mediated skeletal muscle blood flow in patients with NIDDM / M. Laakso, S.V. Edelman, G. Brechtel, A.D. Baron // *Diabetes*. – 1992. - №41. - P.1076–1083.
19. O'Rourke M.F. Principles and definitions of arterial stiffness, wave reflections and pulse pressure amplification / M.F. O'Rourke, M.E. Safar // *Arterial stiffness in hypertension. Handbook of Hypertension*. Elsevier, 2006. – V.23, №3. – P.19.
20. Prasad A. Renin-angiotensin system and angiotensin receptor blockers in the metabolic syndrome / A. Prasad, A. A. Quyyumi // *Circulation*. - 2004. - №110. – P. 1507-1512.
21. Rao G. Insulin resistance syndrome / G. Rao // *Am Fam Physician*. - 2001. - Mar 15;63(6). - P.1159-1163, 1165-1166.
22. Schindler C. The metabolic syndrome as an endocrine disease: is there an effective pharmacotherapeutic strategy optimally targeting the pathogenesis? / C. Schindler // *Therapeutic Advances in Cardiovascular Disease*. – 2007. – V.1, №7– P.26.
23. Simone G. Morbid Obesity and Left Ventricular Geometry / G. Simone // *Hypertension*. - 2007. №49. – P.7.
24. Tasić S. I. Relationship between obesity decrease and regression of hypertensive left ventricular hypertrophy / S. I. Tasić, B. Lović, Stevan Ilić et al // *Medicine and Biology*. – 2002. - №9. – P.181 – 187.

Реферат

АРТЕРІАЛЬНА ГІПЕРТЕНЗІЯ ТА МЕТАБОЛІЧНИЙ СИНДРОМ: ОСОБЛИВОСТІ РЕМОДЕЛЮВАННЯ ЛІВОГО ШЛУНОЧКА ТА ДІАСТОЛІЧНА ДИСФУНКЦІЯ

Бондар В.М.

Ключові слова: артеріальна гіпертензія, метаболічний синдром, ремоделювання лівого шлуночка, діастолічна дисфункція

Гіпертрофія міокарда лівого шлуночка є найбільш характерним ураженням серця при артеріальній гіпертензії, істотно впливає на характер перебігу і прогноз захворювання, а також є самостійним чинником ризику розвитку серцево-судинних ускладнень. Метою дослідження було вивчення особливостей кардіоределюючих процесів у хворих на артеріальну гіпертензію при наявності та відсутності метаболічного синдрому. Були обстежені 128 пацієнтів з артеріальною гіпертензією та метаболічним синдромом, які склали основну групу, та 112 хворих на артеріальну гіпертензію без метаболічного синдрому, які склали контрольну групу. Хворим обох груп була проведена ехокардіографія, за даними якої визначали основні показники та тип ремоделювання. Отримані результати демонструють більш виражені ознаки гіпертрофії лівого шлуночка у пацієнтів основної групи, в якій однаково часто спостерігався як ексцентричний, так і концентричний тип гіпертрофії лівого шлуночка. Крім того, в даній групі спостерігалася більш виражена діастолічна дисфункція. Артеріальна гіпертензія у поєднанні з метаболічним синдромом супроводжується більш вираженими кардіоределюючими процесами міокарда.

Summary

HYPERTENSION AND METABOLIC SYNDROME: PECULIARITIES OF LEFT VENTRICULAR REMODELLING AND DIASTOLIC DYSFUNCTION

Bondar V. M.

Key words: hypertension, metabolic syndrome, left ventricular remodeling, diastolic dysfunction

Left ventricular myocardial hypertrophy is the most characteristic cardiac impairment associated with arterial hypertension that significantly influences the course and prognosis of the disease and is a separate risk factor for cardiovascular complications. The aim of this study was to investigate the features of cardio-remodelling processes in patients with hypertension in the presence and absence of metabolic syndrome. The study involved 128 patients with hypertension and metabolic syndrome, who formed the test group, and 112 patients with hypertension without metabolic syndrome, who formed the control group. The patients of both groups were performed echocardiography, according to which we found out the key indices and type of remodelling. The findings showed more pronounced signs of left ventricular hypertrophy in the patients of the test group, which often demonstrated equally eccentric and concentric left ventricular hypertrophy type. In addition, the control group shoed more pronounced diastolic dysfunction. Hypertension combined with metabolic syndrome demonstrated by more severe myocardial cardio-remodelling processes.

УДК 616-053.32

Гордієнко І.В.

ХАРАКТЕРИСТИКА ТЕМПІВ ЗБІЛЬШЕННЯ МАСИ ТІЛА У ПЕРЕДЧАСНО НАРОДЖЕНИХ ДІТЕЙ УПРОДОВЖ ПЕРШИХ ДВОХ РОКІВ ЖИТТЯ

Харківський національний медичний університет

У 172 передчасно народжених дітей, 73 які з народження мали дефіцит функцій, 71 – ризику порушення розвитку внаслідок перинатальної патології та 28 здорових дітей, проводили вимірювання маси тіла. Визначали частоту уповільнення маси тіла, затримки збільшення маси тіла, прискорене збільшення маси тіла, надмірне збільшення маси тіла. Динаміка показників маси тіла передчасно народжених дітей свідчить, що навіть здорові діти можуть мати затримку прибавки маси тіла, але це трапляється на першому році життя з інтенсивною графікою прискорення маси тіла на другому році життя. У кожній третій-четвертій дитини, які мали перинатальну патологію та дефіцит функцій з народження, до двох-річного віку спостерігається затримка або уповільнення маси тіла. Найбільша частота затримки маси тіла у скорегованому віці 24 місяців зареєстрована у хлопчиків (42%) та дівчаток (60%) з групи дітей, які мали перинатальну патологію та ризику порушення розвитку. Тобто, навіть не маючи тяжкої перинатальної патології, яка характеризується вираженим дефіцитом функцій з народження, існують фактори, які впливають на недостатню прибавку в масі тіла у передчасно народжених дітей, які й є перспективами подальших досліджень.

Ключові слова: передчасно народжені діти, ранній вік, маса тіла.

Дана робота є фрагментом НДР Харківського національного медичного університету МОЗ України «Медико-біологічна адаптація дітей з соматичною патологією у сучасних умовах», № державної реєстрації 0111U001400.

Вступ

На теперішній час з'ясовано, що недостатнє харчування недоношених дітей заважає розвитку немовлят і забезпечує основу для послідовного моніторингу маси тіла, росту й окружності голови, та індексу маси тіла після виписки. Основна мета організації оптимального харчування для передчасно народжених дітей - 120 ккал/кг/день як мінімум до 42 тижнів скорегованого віку [10]. Неадекватне харчування передчасно народжених дітей призводить до значної втрати маси тіла, що веде не лише до підвищеної захворюваності, а й до стійкого неврологічного дефіциту і затримки психомоторного розвитку [7, 9].

В австралійському дослідженні продемонстровано порушення фізичного розвитку передчасно народжених дітей: Екстремально недоношені діти демонстрували зменшення індексу маси тіла (ІМТ), хоча вирівнювали показник у порівнянні з доношеними дітьми у віці 18 років [11]. Аналогічні результати були продемонстровані у дослідженні 123 дітей, які народилися з гестаційним віком ≤ 26 тижнів в 1990-2002 роках у Швеції, а саме, вони мали зменшення маси тіла та росту у віці 10 років: Z-бали (-3 проти -0,2) і (-3,8 проти -0,7) [8].

Велика прибавка у масі до досягнення терміну пов'язана з поліпшенням психомоторного розвитку. При вивченні 613 немовлят, які народилися раніше 33 тижнів гестаційного віку, у дітей зі збільшеним ІМТ та масою тіла у ПМВ до 40 тижнів, були більш високі індекси психічного (MDI) і психомоторного (PDI) розвитку за тестом Bayley-II у скорегованому віці 18 місяців [3].

Діти з ІМТ понад 85-го перцентилю мають надмірну вагу, а понад 95-го перцентилю - ожиріння. Стандарти ІМТ зі зниженою масою тіла менш чітко визначені, але діти з ІМТ менше 5-го

перцентилю мають недостатню вагу і повинні бути обстежені і отримати рекомендації з організації адекватного режиму і складу харчування [6].

Деякі недоношені немовлята після виписки з ВІТН, особливо ті, що мали інтубацію та ШВЛ, годування через зонд протягом тривалого часу, демонструють труднощі орального годування через порушення розвитку ритмів смоктання та ковтання, що збільшує ризик уповільнення приросту маси тіла [5]. Невизначеними є на теперішній час вплив захворюваності і коморбідних станів на прибавку в масі тіла у даній категорії немовлят.

Мета дослідження

Визначити динаміку маси тіла у передчасно народжених дітей упродовж двох років життя в залежності від дефіциту функцій.

Об'єкт і методи дослідження

Спостереження за розвитком дітей, народжених передчасно, упродовж двох років (до 24 місяців) дозволило розділити їх на групи в залежності від дефіциту моторних і когнітивних функцій: I група (73 дитини з дефіцитом функцій з моменту народження внаслідок перинатальної патології), II група (71 недоношена дитина з перинатальною патологією і ризиком порушення розвитку), III група - 28 передчасно народжених практично здорових дітей. Оцінка фізичного розвитку включала вимірювання маси тіла (кг) та росту (см) при народженні, у віці 1 місяць, в 12 місяців та 24 місяців. Окремо для кожної дитини залежно від її статі визначалася маса тіла згідно перцентильному розподілу, будувалися траєкторії розвитку, які характеризували як «уповільнення збільшення маси тіла» - плоска крива, «затримка збільшення маси тіла» - перехід з вищої кривої на нижчу, «прискорене збільшення

маси тіла» – з нижчої на вищу, «надмірна маса тіла» - перетин двох перцентилів за короткий проміжок часу (не більше року). Дані, одержані під час вимірювання маси тіла, співставляли з даними перцентильного розподілу їх відповідно до вікових періодів згідно чатів ВООЗ, шкал Fenton, Наказів МОЗ України №149, №254 [1, 2, 4]. Оскільки чати розвитку в Наказі МОЗ України №149 передбачені для доношених дітей, для оцінювання збільшення маси тіла передчасно народжених дітей використовувалася методика корегування віку. Скорегований вік (СВ) до 40 місяців хронологічного віку розраховували за формулою:

Хронологічний вік (міс) - [(40тижнів – гестаційний вік)/4 тижні]

Для порівняння вибірковок часток, викорис-

товували метод кутового перетворення з оцінкою F-критерія. Різницю параметрів, що порівнювали за двома точками, вважали статистично значущою при $p < 0,05$.

Результати досліджень та їх обговорення

У більшості дітей всіх груп спостережень маса тіла при народженні відповідала перцентильним коридорам 10-90 (хлопчики: I група – 72%, II група – 74%, III група – 75% ($p_{I,II}=0,8392$; $p_{I,III}=0,8375$; $p_{II,III}=0,9451$), дівчатка: I група – 83%, II група – 71%, III група – 76% ($p_{I,II}=0,2438$; $p_{I,III}=0,5706$; $p_{II,III}=0,7049$). Частота зміни маси тіла у хлопчиків I, II та III груп упродовж 24 місяців СВ представлено на рис. 1, 2, 3.

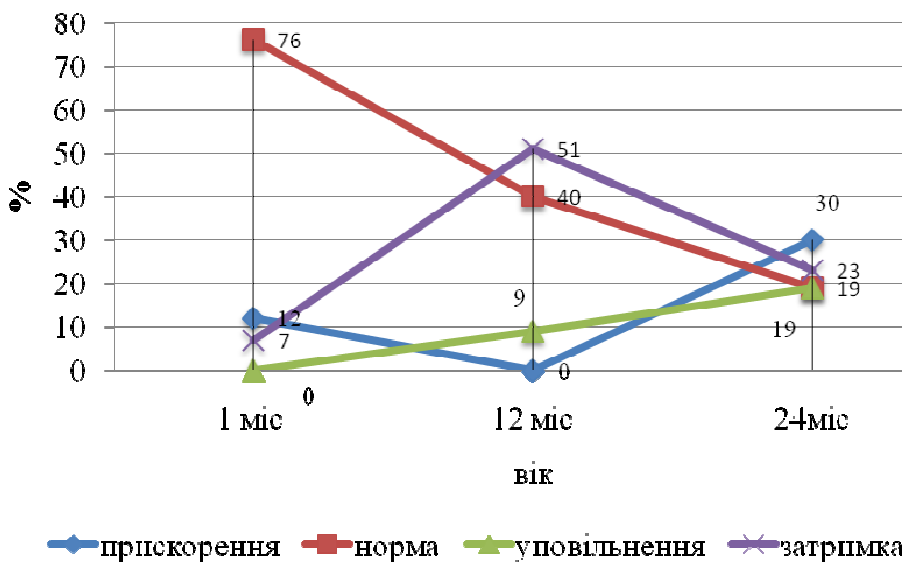


Рис. 1. Графік динаміки зміни маси тіла хлопчиків I групи упродовж 24 місяців скорегованого віку.

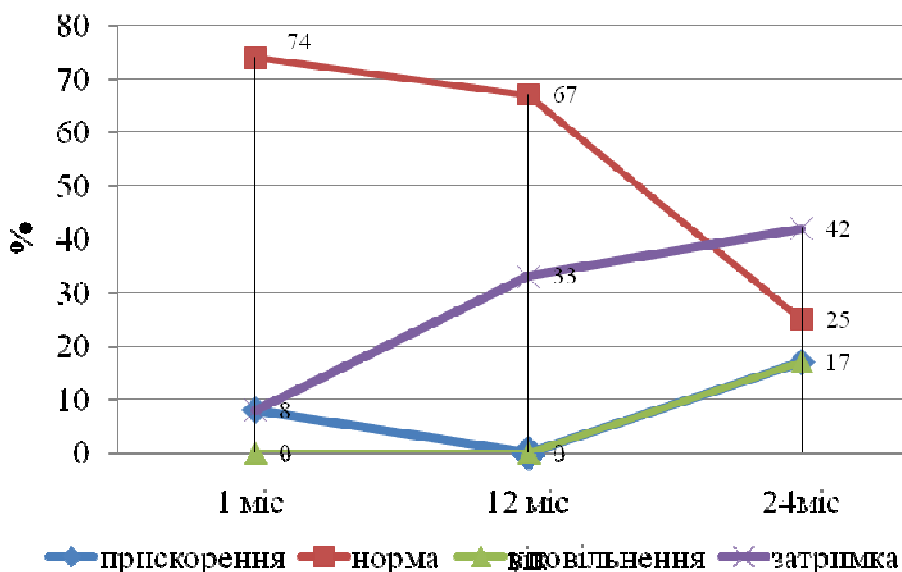


Рис. 2. Графік динаміки зміни маси тіла хлопчиків II групи упродовж 24 місяців скорегованого віку.

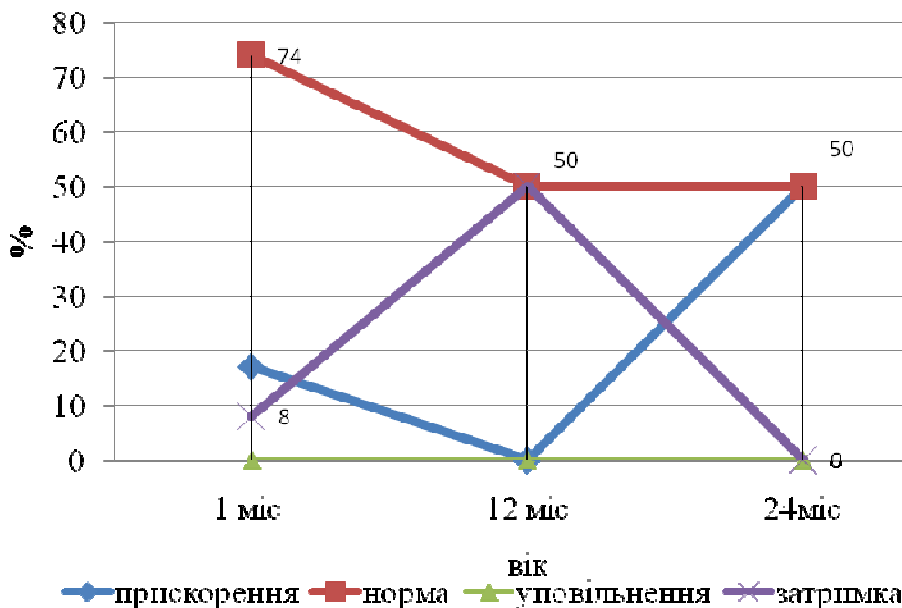


Рис. 3. Графік динаміки зміни маси тіла хлопчиків III групи упродовж 24 місяців скорегованого віку.

У хлопчиків I групи набувало поступове збільшення частоти уповільнення маси тіла ($p=0,0067$), прискорення в масі частіше було у віці 12-24 місяців ($p=0,0004$). До 1 року життя затримка маси тіла була у половини дітей, яка до 2-х років зменшилася вдвічі ($p=0,0086$). У хлопчиків II групи набувало поступове збільшення частоти уповільнення маси тіла лише на другому році життя ($p=0,0158$) так саме, як і прискорення в масі тіла ($p=0,0158$). Частота затримки в прибавці маси тіла поступово збільшувалася упродовж 24 місяців змаксимальним її значен-

ням на першому році життя ($p=0,0009$). Зміни маси тіла у хлопчиків III групи у період 24 місяця СВ була відмінною від маси тіла дітей попередніх груп. Вона характеризувалася все ж таки збільшенням частоти затримки маси тіла на першому році ($p=0,0335$) з подальшим збільшенням частки її прискорення ($p=0,0335$). Уповільнення прибавки маси тіла не зареєстровано у хлопчиків III групи спостереження.

Особливості зміни маси тіла дівчаток I, II та III груп упродовж 24 місяців представлено на рис. 4, 5, 6.

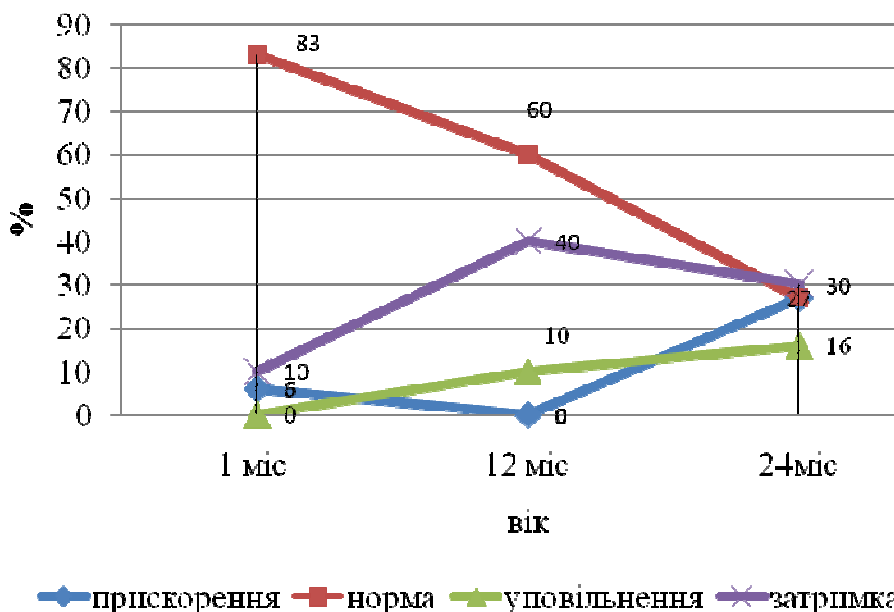
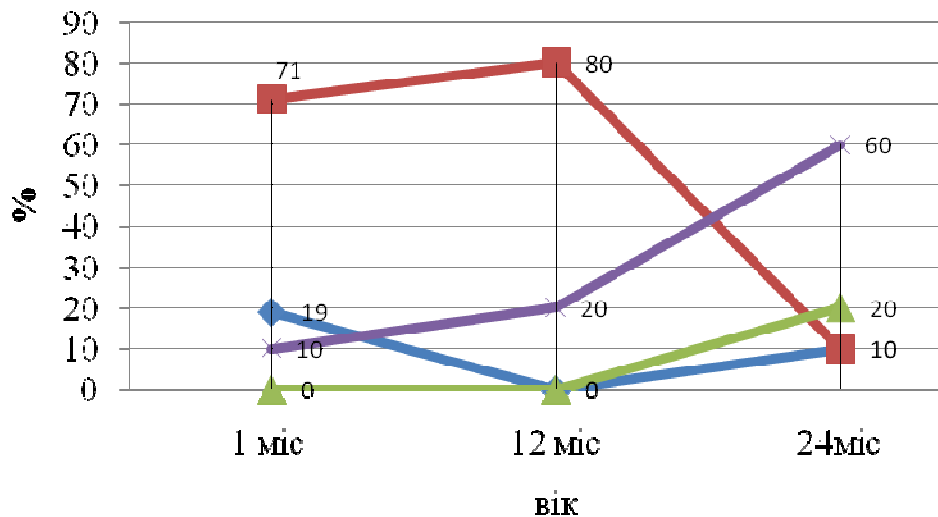
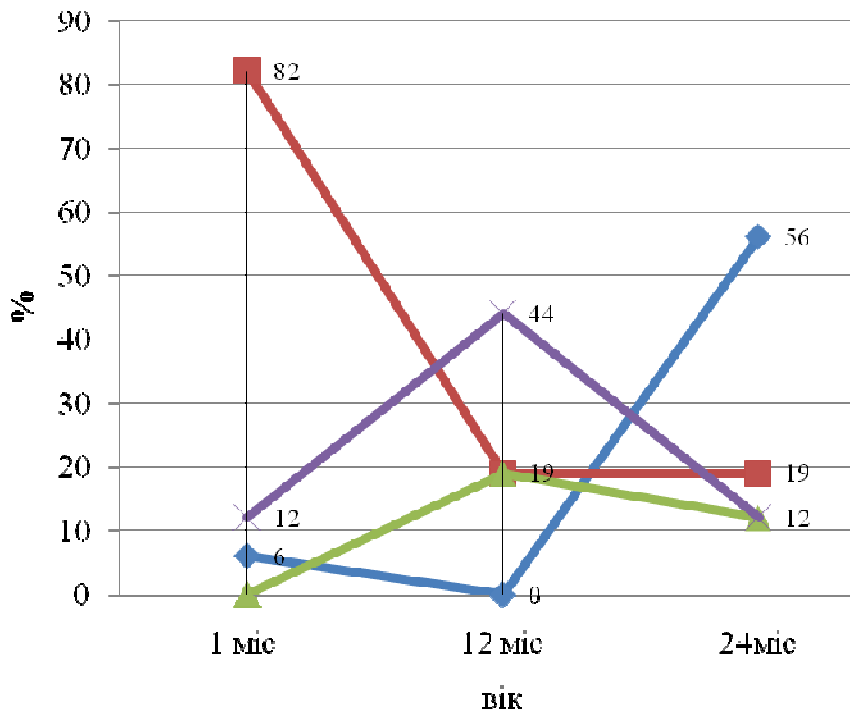


Рис. 4. Графік динаміки зміни маси тіла дівчаток I групи упродовж 24 місяців скорегованого віку.



—♦— прискорення —■— норма —▲— уповільнення —×— затримка

Рис. 5. Графік динаміки зміни маси тіла дівчаток II групи упродовж 24 місяців скорегованого віку.



—♦— прискорення —■— норма —▲— уповільнення —×— затримка

Рис. 6. Графік динаміки зміни маси тіла дівчаток III групи упродовж 24 місяців скорегованого віку.

Аналогічно змінам маси тіла хлопчиків виглядає графік динаміки змін маси тіла у дівчаток I групи, оскільки набувало поступове збільшення частоти уповільнення маси тіла ($p=0,0417$), прискорення в масі тіла було у віці 12-24 місяців ($p=0,0030$). До 1 року життя затримка маси тіла була у 40% дівчаток, яка до 2-х років мала лише тенденцію до зменшення (30%) ($p=0,4201$).

У дівчаток II групи частота уповільнення маси тіла спостерігалася на другому році життя ($p=0,0158$) так саме, як і у хлопчиків II групи

($p=0,0159$). Визначена у них незначна частота прискорення маси тіла ($p=0,1194$) лише на другому році життя. Значуще збільшувалася затримка в прибавці маси тіла, особливо на другому році життя ($p=0,0001$).

Динаміка зміни маси тіла у дівчаток III групи характеризувалася тенденцією до збільшення частоти затримки маси тіла на першому році ($p=0,0529$) з подальшим поверненням її до вихідної частоти, тобто графікою зменшення ($p=0,0529$). Збільшення частоти уповільнення

прибавки маси тіла не було статистично значущим ні у СВ 12 місяців ($p=0,0898$) ні у СВ 24 місяця ($p=0,2167$). Дівчатка III групи спостереження мали статистично значуще прискорення маси тіла на другому році життя ($p=0,0017$). Узагаль-

нюючи траєкторії розвитку, а саме затримки та уповільнення, у передчасно народжених дітей до 4 місяців СВ проведено їх остаточний частотний аналіз в групах спостереження на кінцеву точку 24 місяця (рис. 7).

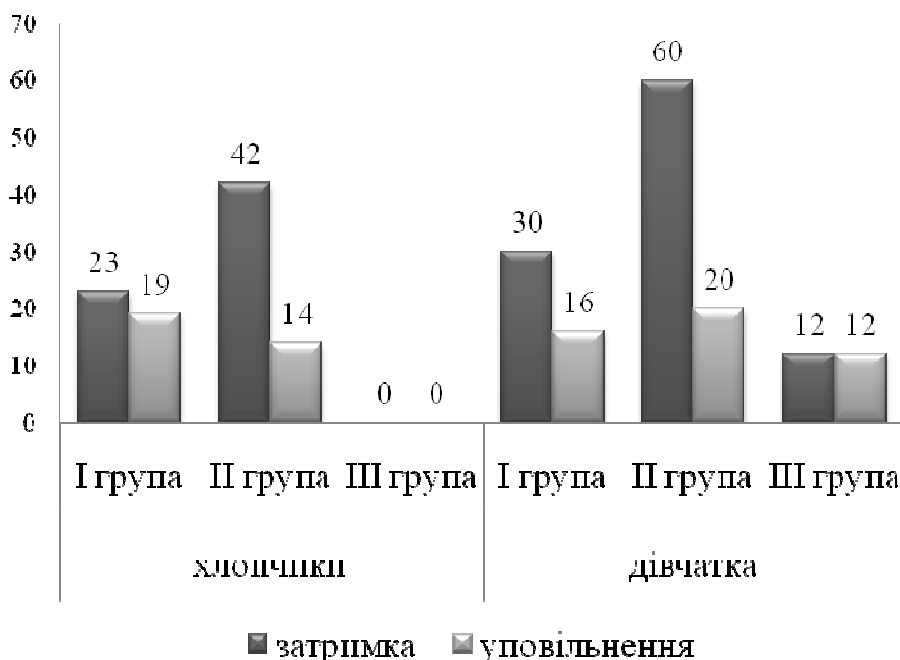


Рис. 7. Гістограма частоти затримки та уповільнення маси тіла у передчасно народжених дітей у СВ 24 місяця.

Частота затримки прибавки маси тіла при порівнянні її у хлопчиків та дівчаток не мала значущих розбіжностей. Статистично значуще вона спостерігалася при порівнянні груп спостережень: найбільшою була у I та II групи у хлопчиків у порівнянні з контрольною групою ($p_{I,II}=0,0751$; $p_{I,III}=0,0875$; $p_{II,III}=0,0135$), уповільнення прибавки маси тіла не мало статистично значущої розбіжності серед хлопчиків в групах спостереження ($p_{I,II}=0,5515$; $p_{I,III}=0,1303$; $p_{II,III}=0,2131$). Найбільша частота затримки прибавки маси тіла була у дівчаток II групи ($p_{I,II}=0,0143$; $p_{I,III}=0,1787$; $p_{II,III}=0,0018$). Частота уповільнення маси тіла не мала розбіжностей серед дівчаток ($p_{I,II}=0,6667$; $p_{I,III}=0,7162$; $p_{II,III}=0,4794$).

Висновки

Отже, динаміка показників маси тіла передчасно народжених дітей свідчить, що навіть здорові діти можуть мати затримку прибавки маси тіла, але це трапляється на першому році життя з інтенсивною графікою прискорення маси тіла на другому році життя. У кожної третьої-четвертої дитини I групи до двох-річного віку спостерігається затримка або уповільнення маси тіла. Найбільша частота затримки маси тіла у СВ 24 місяці зареєстрована у хлопчиків (42%) та дівчаток (60%) II групи.

Тобто, навіть не маючи тяжкої перинатальної патології, яка характеризується вираженням дефіцитом функцій з народження, існують факто-

ри, які впливають на недостатню прибавку в масі тіла у передчасно народжених дітей, які й є перспективами подальших досліджень.

Література

1. Клінічний протокол медичного догляду за здоровою дитиною віком до 3 років. Наказ МОЗ України № 149 від 20.03.2008. – 54 с.
2. Про затвердження протоколів надання медичної допомоги дітям за спеціальністю «Дитяча ендокринологія»: Наказ МОЗ України № 254 від 27.04.2006. – Київ, 2006 - 80с.
3. Belfort M.B. Infant growth before and after term: effects on neurodevelopment in preterm infants / M.B. Belfort, S.L. Rifas-Shiman, T. Sullivan [et al.] // Pediatrics. – 2011. - № 128. - P.899.
4. Fenton T.R. Validating the weight gain of preterm infants between the reference growth curve of the fetus and the term infant / T.R. Fenton, R. Nasser, M. Eliasziw [et al.] // BMC Pediatr. – 2013. - № 13. – P. 92.
5. Gewolb I.H. Abnormal developmental patterns of suck and swallow rhythms during feeding in preterm infants with bronchopulmonary dysplasia / I.H. Gewolb, J.F. Bosma, V.L. Taciak, F.L. Vice // Dev. Med. Child. Neurol. – 2001. - № 43. – P. 454.
6. Golden N.H. Expected body weight in adolescents: comparison between weight-for-stature and BMI methods / N.H. Golden, W. Yang, M.S. Jacobson, [et al.] // Pediatrics. – 2012. - № 130. - e1607.
7. Hack M. Outcomes in young adulthood for very-low-birth-weight infants / M. Hack, D.J. Flannery, M. Schluchter [et al.] // N. Engl. J. Med. – 2002. - № 346. – P.149.
8. Horemuzova E. Growth charts and long-term sequelae in extreme preterm infants - from full-term age to 10 years / E. Horemuzova, P. Amark, L. Jacobson [et al.] // Acta Paediatr. – 2014. - № 103. - P. 38.
9. Lapillonne A. Feeding preterm infants today for later metabolic and cardiovascular outcomes / A. Lapillonne, I.J. Griffin // J. Pediatr. – 2013. – Vol. 162. – P. S7-16.
10. Morgan J. Early trophic feeding versus enteral fasting for very preterm or very low birth weight infants / J. Morgan, S. Bombell, W. McGuire // Cochrane Database Syst. Rev. – 2013. - Vol. 3. - CD000504.
11. Roberts G. Growth of extremely preterm survivors from birth to 18 years of age compared with term controls / G. Roberts, J. Cheong, G. Opie [et al.] // Pediatrics. – 2013. - № 131. – P. e439.

References

1. Klinichniy protokol medichnogo dogljadu za zdorovuju ditinoju vikom do 3 rokov. Nakaz MOZ Ukraini № 149 vid.20.03.2008. –54 s.
2. Pro zatverdzhennja protokoliv nadannja medichnoi dopomogi ditjam za special'nistju «Ditjacha endokrinologija»: Nakaz MOZ Ukraini № 254 vid 27.04.2006. – Kiiv, 2006 - 80s.
3. Belfort M.B. Infant growth before and after term: effects on neurodevelopment in preterm infants / M.B. Belfort, S.L. Rifas-Shiman, T. Sullivan [et al.] // Pediatrics. – 2011. - № 128. - P.899.
4. Fenton T.R. Validating the weight gain of preterm infants between the reference growth curve of the fetus and the term infant / T.R. Fenton, R. Nasser, M. Eliasziw [et al.] // BMC Pediatr. – 2013. - № 13. – R. 92.
5. Gewolb I.H. Abnormal developmental patterns of suck and swallow rhythms during feeding in preterm infants with bronchopulmonary dysplasia / I.H. Gewolb, J.F. Bosma, V.L. Taciak, F.L. Vice // Dev. Med. Child. Neurol. – 2001. - № 43. – R. 454.
6. Golden N.H. Expected body weight in adolescents: comparison between weight-for-stature and BMI methods / N.H. Golden, W. Yang, M.S. Jacobson, [et al.] // Pediatrics. – 2012. - № 130. - e1607.
7. Hack M. Outcomes in young adulthood for very-low-birth-weight infants / M. Hack, D.J. Flannery, M. Schluchter [et al.] // N. Engl. J. Med. - 2002. - № 346. – P.149.
8. Horemuzova E. Growth charts and long-term sequelae in extreme preterm infants - from full-term age to 10 years / E. Horemuzova, P. Amark, L. Jacobson [et al.] // Acta Paediatr. – 2014. - № 103. - P. 38.
9. Lapillonne A. Feeding preterm infants today for later metabolic and cardiovascular outcomes / A. Lapillonne, I.J. Griffin // J. Pediatr. – 2013. – Vol. 162. – P. S7-16.
10. Morgan J. Early trophic feeding versus enteral fasting for very preterm or very low birth weight infants / J. Morgan, S. Bombell, W. McGuire // Cochrane Database Syst. Rev. – 2013. - Vol. 3. - CD000504.
11. Roberts G. Growth of extremely preterm survivors from birth to 18 years of age compared with term controls / G. Roberts, J. Cheong, G. Opie [et al.] // Pediatrics. - 2013. - № 131. – P. e439.

Реферат

ХАРАКТЕРИСТИКА ТЕМПОВ УВЕЛИЧЕНИЯ МАССЫ ТЕЛА У НЕДОНОШЕННЫХ ДЕТЕЙ В ТЕЧЕНИЕ ПЕРВЫХ ДВУХ ЛЕТ ЖИЗНИ

Гордиенко И.В.

Ключевые слова: преждевременно рожденные дети, ранний возраст, масса тела.

У 172 недоношенных детей, 73 из которых с рождения имели дефицит функций, 71 - риски нарушения развития вследствие перинатальной патологии и 28 здоровых ребенка, проводили измерения массы тела. Определяли частоту замедления массы тела, задержки увеличения массы тела, ускоренного увеличения массы тела, чрезмерного увеличения массы тела. Динамика показателей массы тела недоношенных детей свидетельствует, что даже здоровые дети могут иметь задержку прибавки массы тела, но это случается на первом году жизни с интенсивной графикой ускорения массы тела на втором году жизни. У каждого третьего-четвертого ребенка, которые имели перинатальную патологию и дефицит функций с рождения, до двухлетнего возраста наблюдается задержка или замедление массы тела. Наибольшая частота задержки массы тела в скорректированном возрасте 24 месяцев зарегистрирована у мальчиков (42%) и девочек (60%) из группы детей, которые имели перинатальную патологию и риски нарушения развития. То есть, даже не имея тяжелой перинатальной патологии, которая характеризуется выраженным дефицитом функций с рождения, существуют факторы, которые влияют на недостаточную прибавку в массе тела у преждевременно рожденных детей, что является перспективами дальнейших исследований.

Summary

CHARACTERISTICS OF WEIGHT GAIN RATES IN PREMATURE INFANTS FOR FIRST TWO YEARS OF LIFE

Gordiienko I.V.

Key words: preterm infants, early age, body weight.

The study involved 172 premature infants, 73 of them had birth function deficiencies, 71 were at the risks to develop perinatal pathology, and 28 healthy children. We measured their body weight determined the frequency of slow weight gain, delayed weight gain, rapid weight gain, excessive weight gain. The dynamics of the body weight in premature infants suggests that even healthy children may have delayed weight gain, but it occurs in the first year of life with intense dynamics of body weight gaining in the second year of life. Every third out of four children, who had perinatal pathology and function deficiency from the birth up to two years demonstrates delayed or slow weight gain. The highest incidence of delayed body weight for 24 months of age was registered in boys (42%) and girls (60%) of the group of children who had perinatal pathology and risk of delayed development. That is, even without severe perinatal pathology, which is characterized by severe function deficiencies, there are some factors that affect the weight gain in premature infants, and this requires further in-depth study.

УДК 616.329-002+616.12-008.331.1]-072

Гриднев А.Е.

ОСОБЕННОСТИ УРОВНЕЙ АПЕЛИНА-12 У ПАЦИЕНТОВ С ГАСТРОЭЗОФАГАЛЬНОРЕФЛЮКСНОЙ БОЛЕЗНЬЮ И ПРИ ЕЕ КОМОРБИДНОСТИ С ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ

ГУ «Национальный институт терапии

имени Л.Т. Малой Национальной академии медицинских наук Украины», г. Харьков, Украина

Изучение апелина у пациентов с сочетанным течением ГЭРБ и ГБ актуально, так как он является важным регулятором как сосудистого тонуса, так и работы гладкой мускулатуры пищеварительного тракта, влияет на ангиогенез и процессы репарации слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта. С целью исследования особенностей уровня апелина-12 у пациентов с коморбидностью ГЭРБ и ГБ и с изолированной ГЭРБ изучена взаимосвязь апелина-12 и показателей метаболизма оксида азота, процессов липопероксидации и антиоксидантной защиты. Содержание стабильных метаболитов оксида азота (нитритов и нитратов) в плазме крови и их суточную экскрецию с мочой, в сыворотке крови малонового диальдегида и SH-групп, в гемолизате крови - глутатионпероксидазы проводили по стандартным методикам. Содержание апелина-12 в плазме крови определяли иммуноферментным методом. Установлено, что уровень апелина-12 у пациентов с изолированным течением ГЭРБ ($863,40 \pm 19,87$ пг/мл) был выше, чем у пациентов с коморбидным течением ГЭРБ и ГБ ($755,15 \pm 15,46$ пг/мл) и у пациентов обеих был достоверно ($p < 0,001$) ниже чем в контрольной группе. Уровень апелина-12 у лиц мужского пола с сочетанным течением ГЭРБ и ГБ ($792,55 \pm 21,29$ пг/мл) был достоверно ($p < 0,01$) выше, чем у лиц женского ($710,41 \pm 21,15$ пг/мл), тогда как у пациентов с изолированным течением ГЭРБ гендерных отличий в уровнях апелина-12 не выявлено. У пациентов обеих групп уровень апелина-12 крови достоверно изменялся по мере увеличения длительности ГЭРБ. У пациентов с изолированной протекающей ГЭРБ выявлена достоверная обратная корреляционная зависимость между уровнем апелина-12 крови и возрастом пациентов ($r = -0,46$, $p < 0,001$), между уровнем апелина-12 и малоновым диальдегидом ($r = -0,22$, $p < 0,05$), а также концентрацией нитрита плазмы крови ($r = -0,26$, $p < 0,05$) и экскрецией нитритов с мочой: суточной ($r = -0,28$, $p < 0,01$), дневной ($r = -0,26$, $p < 0,05$), ночной ($r = -0,28$, $p < 0,01$). У пациентов с коморбидным течением ГЭРБ и ГБ не было выявлено связей между уровнем апелина-12, процессами липопероксидации, показателями метаболизма оксида азота и возраста пациентов. Полученные результаты свидетельствуют о более выраженном снижении уровня апелина-12 при сочетанном течении ГЭРБ и ГБ (в сравнении с изолированной ГЭРБ) и, соответственно, уменьшении его антиоксидантных, вазодилатационных и протективных свойств, особенно у пациентов женского пола. Так же показано наличие антиоксидантных свойств апелина-12, его взаимодействие с оксидом азота у пациентов с изолированным течением ГЭРБ, при этом у пациентов с коморбидной патологией ГЭРБ и ГБ данные взаимоотношения теряют или значительно ослабляют связь.

Ключевые слова: гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, гипертоническая болезнь, апелин, коморбидность.

Работа выполнена в ГУ «Национальный институт терапии им. Л.Т. Малой Национальной академии медицинских наук Украины» и является фрагментом НИР «Разработать способы прогнозирования течения и развития осложнений гастроэзофагеальной рефлюксной болезни на основе изучения уровня гормонов адипоцитарного происхождения», № гос. регистрации 0111U001127

Распространенность гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) продолжает увеличиваться в развитых странах. На сегодняшний день ГЭРБ относится к наиболее распространенным хроническим заболеваниям в мире [1]. Патогенез ГЭРБ достаточно изучен, но открытие нового пептида апелина позволит раскрыть более глубокие аспекты патогенеза рефлюксной болезни. Апелин — это эндогенный лиганд апелиновых рецепторов, свойства которого подобны свойствам лиганда рецептора ангиотензина II 1-го типа [3,12]. Апелин имеет большое разнообразие изоформ, но наиболее активными считаются апелин-12, -13 и -36 [3,4,11].

Изначально апелин изучался как пептид, влияющий на работу желудочно-кишечного тра-

кта, но впоследствии стал активно изучаться у пациентов кардиологического профиля, в том числе и у пациентов с гипертонической болезнью. Это было связано с открытием его вазодилатационных и кардиопротекторных свойств. Было установлено, что апелин способен снижать артериальное давление при непосредственном взаимодействии с оксидом азота [3,5].

Впоследствии были выявлены антиоксидантные свойства апелина - снижение продукции короткоживущих активных форм кислорода, предотвращение снижения и увеличение активности супероксиддисмутазы, каталазы и глутатионпероксидазы [6,12,13].

Так же было показано, что апелин способен оказывать влияние на процессы клеточной про-

лиферации и воспаления. На клеточной модели человеческой вены было показано стимулирование клеточной пролиферации апелином -13 [9], а торможение синтеза апелина приводило к резкому снижению ангиогенеза [8].

Другими исследователями выявлена способность апелина-13 влиять на гастроинтестинальный транзит, а так же стимулировать клеточную пролиферацию в ЖКТ, регулировать аппетит [7,10].

Особую актуальность изучение апелина как у пациентов с изолированной ГЭРБ, так и с ее коморбидностью с ГБ приобретает в связи с тем, что апелин является важным регулятором сосудистого тонуса, работы гладкой мускулатуры пищеварительного тракта, влияет на процессы репарации слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта [3,5,6,8,9,11,12]. В последнее время важность изучения апелина у пациентов с ГЭРБ обусловлена доказанностью взаимосвязи апелина и оксида азота, а так же анти- и прооксидантов, которые играют ключевую роль в патогенезе ГЭРБ [1,14]. На сегодняшний день вопросы метаболизма апелина не являются изученными как при коморбидном течении ГЭРБ и ГБ, так и при изолированной ГЭРБ.

Цель исследования

Целью исследования стала сравнительная оценка уровней апелина-12 у пациентов с сочетанным течением ГЭРБ с ГБ и с изолированной ГЭРБ.

Объект и методы исследования

Обследованы 89 пациентов с изолированной ГЭРБ и 126 пациентов с ГЭРБ и ГБ 2 стадии 1-3 степеней. Контрольную группу составили 20 практически здоровых лиц.

Группу с изолированной ГЭРБ составили 42 пациента мужского пола (47,19%) и 47 женского (52,81%), средний возраст которых составил $41,99 \pm 1,57$ лет, а средняя длительность ГЭРБ - $9,91 \pm 0,87$ год.

В группе с сочетанием ГБ и ГЭРБ было 55,56% пациентов мужского пола и 44,44% женского, средний возраст которых составил $55,92 \pm 0,91$ года, а средняя длительность ГЭРБ - $8,68 \pm 0,37$ лет.

Определение стадии и степени артериальной гипертензии и стратификация риска для оценки прогноза проводились согласно клиническим рекомендациям по артериальной гипертензии Европейского общества гипертензии (ESH) и Европейского общества кардиологов

(ESC) 2013 года [2].

Длительность ГЭРБ оценивалась по следующим временным промежуткам: до 5 лет, от 5 до 10 лет, более 10 лет.

Диагноз ГЭРБ устанавливался согласно Монреальского консенсуса (2006г.) [14]. В исследование отбирались пациенты, имеющие проявления изжоги 2 раза в неделю и более.

Антропометрические исследования включали измерение роста и массы тела пациента с последующим расчетом индекса массы тела (ИМТ) по общепринятой методике согласно рекомендациям ВОЗ (1997).

Для изучения метаболизма оксида азота определяли содержание его стабильных метаболитов – нитритов и нитратов – в плазме крови и суточную экскрецию с мочой (дневная и ночная) определяли спектрофотометрическим методом с помощью реакции Гриса после восстановления нитрата до нитрита цинковой пылью.

Содержание апелина-12 в плазме крови определяли иммуноферментным методом с использованием набора реактивов "Apelin-12 (Human, Rat, Mouse, Bovine) EIA Kit" производства Phoenix Pharmaceuticals (США).

Для оценки ПОЛ и АОЗ использовали определение в сыворотке крови малонового диальдегида и SH-групп, в гемолизате крови - глутатионпероксидазы по стандартным методикам.

Анализ результатов производили с помощью компьютерной программы SPSS 21 для Windows XP. С целью математической обработки данных использовались следующие методы: первичной описательной статистики, t-критерий Стьюдента для зависимых и независимых выборок, корреляционный анализ.

Результаты исследований и их обсуждение

У пациентов с изолированным течением ГЭРБ уровень апелина-12 был выше, чем у пациентов с коморбидным течением ГЭРБ и ГБ ($863,40 \pm 19,87$ пг/мл и $755,15 \pm 15,46$ пг/мл соответственно). При этом как у пациентов с изолированной ГЭРБ, так и у пациентов с сочетанием ГЭРБ с ГБ уровень апелина-12 был достоверно ($p < 0,001$) ниже чем в контрольной группе (рис.). Полученные результаты свидетельствуют об уменьшении уровня апелина-12 при сочетанном течении ГЭРБ и ГБ, что потенциально снижает его кардиопротекторные и антиоксидантные свойства.

пг/мл

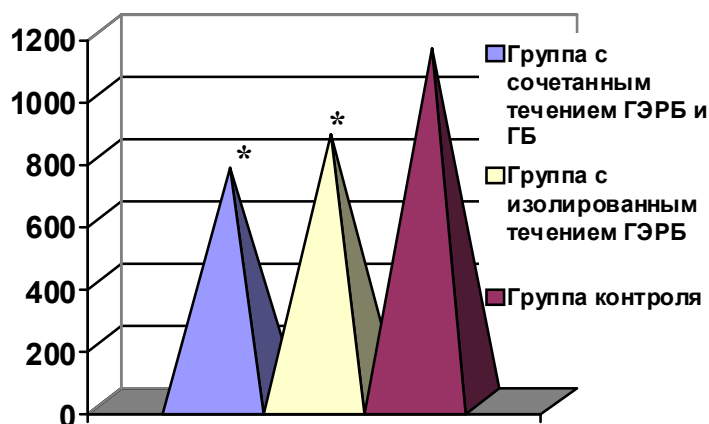


Рис. Уровни мелатонина-12 в крови у пациентов с сочетанием ГЭРБ и ГБ в сравнении с группой контроля.

Примечание: * - $p < 0,001$ в сравнении с группой контроля.

При анализе уровней мелатонина-12 у пациентов сочетанным течением ГЭРБ и ГБ было выявлено, что они были достоверно ($p < 0,01$) выше у пациентов мужского пола в сравнении с пациентами женского ($792,55 \pm 21,29$ пг/мл и $710,41 \pm 21,15$ пг/мл соответственно). У пациентов с изолированным течением ГЭРБ гендерных отличий в уровнях мелатонина-12 выявлено не было. То есть, можно предположить, что у пациентов женского пола с коморбидным течением ГЭРБ и ГБ в связи с более низким уровнем мелатонина-12 будет менее выражен его гипотензив-

ный и антиоксидантный эффекты.

Уровень мелатонина-12 у пациентов с сочетанным течением ГЭРБ и ГБ достоверно снижался по мере увеличения возраста пациентов (табл. 1), о чем свидетельствует выявленная достоверная обратная корреляционная связь между уровнем мелатонина-12 и возрастом пациентов ($r = -0,23$, $p < 0,01$). У пациентов с изолированно протекающей ГЭРБ также выявлена достоверная обратная корреляционная зависимость между уровнем мелатонина-12 и возрастом пациентов ($r = -0,46$, $p < 0,001$) (табл. 1).

Таблица 1
Концентрация мелатонина-12 крови в зависимости от возраста пациентов с сочетанным течением ГЭРБ и ГБ и с изолированным течением ГЭРБ

Возрастная группа (лет)	Концентрация мелатонина у пациентов с сочетанным течением ГЭРБ и ГБ (пг/мл)	Концентрация мелатонина у пациентов с изолированным течением ГЭРБ (пг/мл)
20-29	-	$973,99 \pm 19,76$
30-39	$898,71 \pm 96,31^{**}$	$1030,54 \pm 3,67^{**}/^{***}$
40-49	$827,40 \pm 28,20$	$707,82 \pm 28,12^{***}$
50-59	$705,957 \pm 27,89^*$	$736,24 \pm 36,91^{***}$

Примечание: * - $p < 0,001$ - достоверно в сравнении с группой 40-49 лет;

** - $p < 0,05$ - достоверно в сравнении с группой 50-59 лет;

*** - $p < 0,01$ - достоверно в сравнении с группой 20-29 лет.

У пациентов обеих групп уровень мелатонина-12 крови достоверно изменялся по мере увеличения длительности ГЭРБ. У пациентов с коморбидным течением ГЭРБ и ГБ с длительностью ГЭРБ до 5 лет уровень мелатонина-12 был досто-

верно ($p < 0,001$) ниже, чем у пациентов с длительностью заболевания 5-10 лет, а у пациентов с длительностью ГЭРБ более 10 лет - достоверно ($p < 0,01$) ниже, чем у пациентов с длительностью ГЭРБ 5-10 лет (табл. 2).

Таблица 2
Концентрация мелатонина-12 крови в зависимости от длительности ГЭРБ у пациентов с сочетанным течением ГЭРБ и ГБ и при изолированном течении ГЭРБ

Длительность ГЭРБ	Концентрация мелатонина у пациентов с сочетанным течением ГЭРБ и ГБ (пг/мл)	Концентрация мелатонина у пациентов с изолированным течением ГЭРБ (пг/мл)
до 5 лет	$625,79 \pm 25,49^*$	$931,309 \pm 22,56^{**}$
5-10 лет	$797,31 \pm 20,04$	$809,13 \pm 39,449$
более 10 лет	$697,89 \pm 22,92^*$	$856,96 \pm 34,30$

Примечание: * - $p < 0,001$ - достоверно в сравнении с группой 5-10 лет;

** - $p < 0,01$ - достоверно в сравнении с группой 5-10 лет.

У пациентов с изолированной ГЭРБ выявлена достоверная обратная корреляционная связь между уровнем мелатонина-12 и малоновым диальдегидом ($r = -0,22$, $p < 0,05$), и прямая связь ме-

жду его уровнем и концентрацией нитрита плазмы крови ($r = 0,26$, $p < 0,05$) и моче: суточной ($r = 0,28$, $p < 0,01$), дневной ($r = 0,26$, $p < 0,05$), ночной ($r = 0,28$, $p < 0,01$). У пациентов с коморбидным те-

чением ГЭРБ и ГБ не было выявлено достоверных связей между уровнем апелина-12, процессами липопероксидации и показателями метаболизма оксида азота. Полученные данные подтверждают наличие антиоксидантных свойств апелина-12 и его взаимодействие с оксидом азота у пациентов с изолированным течением ГЭРБ, при этом у пациентов с коморбидной патологией ГЭРБ и ГБ данные взаимоотношения теряют связь.

Таким образом, уровень апелина-12 у пациентов с коморбидным течением ГЭРБ и ГБ имеет существенные отличия в сравнении с пациентами с изолированным течением ГЭРБ.

Выводы

Показано, что у пациентов сочетанным течением ГЭРБ и ГБ уровень апелина-12 достоверно меньше, чем у пациентов с изолированным течением ГЭРБ, притом, у пациентов обеих групп его уровень имел достоверно более низкие значения, чем в контрольной группе.

Выявлено, что при изолированном течении ГБ уровень апелина-12 не имеет гендерных особенностей, тогда как при сочетанном течении ГЭРБ и ГБ его уровень у пациентов мужского пола был достоверно выше, чем у женского.

У пациентов обеих групп уровень апелина-12 достоверно увеличивался до достижения длительности ГЭРБ 10 лет, после чего наступало его снижение, что может быть признаком истощения компенсаторных возможностей организма.

У пациентов обеих групп уровень апелина-12 снижался с возрастом, что подтверждает наличие обратной корреляционной связи между уровнем апелина и возрастом пациентов.

У пациентов с сочетанным течением ГЭРБ и ГБ выявленная достоверная обратная корреляционная связь между уровнем апелина-12 и возрастом пациентов ($r=-0,23$), при этом у пациентов с изолированным течением ГЭРБ какая-либо корреляционная связь между уровнем апелина-12 и возрастом пациентов отсутствовала.

У пациентов с изолированной ГЭРБ выявлена достоверная обратная корреляционная связь между уровнем апелина-12 и малоновым диальдегидом ($r=-0,22$), а так же между уровнями апелина-12 и нитрита плазмы крови ($r=-0,26$) и мочи, что подтверждает наличие антиоксидантных свойств апелина и его тесного взаимодействия с метаболизмом с оксидом азота, тогда как у пациентов с коморбидным течением ГЭРБ и ГБ данные взаимосвязи не выявлены.

Перспективы дальнейших исследований

Полученные данные открывают предпосылки к более расширенному изучению влияния уровня апелина-12 на морфологические особенности ГЭРБ при ее сочетанном течении с ГБ.

Литература

1. Бабак О.Я. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: от понимания механизмов развития заболевания к уменьшению

клинических симптомов / О.Я. Бабак, Е.В. Колесникова // Современная гастроэнтерология. - 2012. - № 3 (65). - С. 32-40.

2. Сіренко Ю. Клінічні рекомендації з артеріальної гіпертензії європейського товариства гіпертензії (ESH) та європейського товариства кардіологів (ESC) 2013р. / Ю. Сіренко // Артеріальна гіпертензія. - 2013. - № 4. - С. 61-157.
3. Масенко В.П. Апелин - новый белок-регулятор в сердечно-сосудистой системе / В.П. Масенко, С.Н. Терещенко, О.В. Черкавская, Н.В. Шашкова // Терапевтический архив. - 2009. - № 9. - С. 68-72.
4. Писаренко О.И. Уменьшение реперфузионного повреждения сердца у крыс in vivo пептидом апелином-12 / О.И. Писаренко, Л.И. Серебрякова, Ю.А. Пелогейкина [и др.] // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. - 2011. - № 7. - С. 86-89.
5. Писаренко О.И. Роль ингибирования образования NO в восстановлении метаболизма ишемизированного сердца крысы апелином-12 / О.И. Писаренко, Ю.А. Пелогейкина, В.С. Шулженко [и др.] // Биомедицинская химия. - 2012. - № 6. - С. 702-711.
6. Писаренко О.И. Антиоксидантные свойства апелина-12 и его структурного аналога при экспериментальной ишемии и реперфузии сердца / О.И. Писаренко, Ж.Д. Беспалова, В.З. Ланкин [и др.] // Кардиология. - 2013. - № 5. - С. 61-67.
7. Castan-Laurel I. Apelin, diabetes and obesity / I. Castan-Laurel, C. Dray, C. Attane [et al.] // Endocrine. - 2011. - Vol. 40. - P. 1-9.
8. Cox C.M. Apelin, the ligand for the endothelial G-protein-coupled receptor, APJ, is a potent angiogenic factor required for normal vascular development of the frog embryo / C.M. Cox, S.L. D'Agostino, M.K. Miller [et al.] // Dev. Biol. - 2006. - Vol. 296 - P. 177-189.
9. Hamada J. Evaluation of novel cyclic analogues of apelin / J. Hamada, J. Kimura, J. Ishida [et al.] // Intern. J. Of molecular med. - 2008. - Vol. 22. - P. 547-552.
10. Han S. A possible role for hypoxia-induced apelin expression in enteric cell proliferation / S. Han, G. Wang, X. Qi, H. Lee [et al.] // Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol. - 2008. - Vol. 294 (6). - P. 1832-1839.
11. Koguchi W. Cardioprotective effect of apelin-13 on cardiac performance and remodeling in end-stage heart failure / W. Koguchi, N. Kobayashi, H. Takeshima [et al.] // Circ. J. - 2012. - Vol. 76 (1). - P. 137-144.
12. Rastaldo R. Effect of Apelin-Apelin Receptor System in Postischemic Myocardial Protection: A Pharmacological Postconditioning Tool / R. Rastaldo, S. Cappello, A. Folino, G. Losano // Antioxid. Redox Signal. - 2011. - Vol. 14. - P. 909-921.
13. Tycinska A.M. Apelin in acute myocardial infarction and heart failure induced by ischemia / A.M. Tycinska, A. Lisowska, W.J. Musial [et al.] // Clin. Chim. Acta. - 2012. - Vol. 413 (3-4). - P. 406-410.
14. Vakil N. Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: a global evidence-based consensus / N. Vakil, S.V. van Zanten, P. Kahrilas [et al.] // Am. J. Gastroenterol. - 2006. - Vol. 101. - P. 1900-1920.

References

1. Babak O.Ja. Gastroezofagealna refleksna bolezn': ot ponimanija mehanizmov razvitija zabolevanija k umen'sheniju klinicheskikh simptomov / O.Ja. Babak, E.V. Kolesnikova // Sovremennaja gastrojenterologija. - 2012. - № 3 (65). - S. 32-40.
2. Sirenko Ju. Klinichni rekomendacii z arterial'noji hipertenzii evropejskogo tovaristva hipertenzii (ESH) ta evropejskogo tovaristva kardiologiv (ESC) 2013r. / Ju. Sirenko // Arterial'naja hipertenzija. - 2013. - № 4. - S. 61-157.
3. Masenko V.P. Apelin - novyj belok-reguljator v serdechno-sosudistoj sisteme / V.P. Masenko, S.N. Tereshhenko, O.V. Cherkavskaja, N.V. Shashkova // Terapevticheskij arhiv. - 2009. - № 9. - S. 68-72.
4. Pisarenko O.I. Umen'shenie reperfuzionnogo povrezhdenija serdca u krys in vivo peptidom apelinom-12 / O.I. Pisarenko, L.I. Serebrjakova, Ju.A. Pelogejkina [i dr.] // Bjulleten' jeksperimental'noj biologii i mediciny. - 2011. - № 7. - S. 86-89.
5. Pisarenko O.I. Rol' ingibirovanija obrazovanija NO v vosstanovlenii metabolizma ishemizirovannogo serdca krysy apelinom-12 / O.I. Pisarenko, Ju.A. Pelogejkina, V.S. Shul'zhenko [i dr.] // Biomedicinskaja himija. - 2012. - № 6. - S. 702-711.
6. Pisarenko O.I. Antioksidantnye svojstva apeline-12 i ego strukturnogo analoga pri jeksperimental'noj ishemii i reperfuzii serdca / O.I. Pisarenko, Zh.D. Bespalova, V.Z. Lankin [i dr.] // Kardiologija. - 2013. - № 5. - S. 61-67.
7. Castan-Laurel I. Apelin, diabetes and obesity / I. Castan-Laurel, C. Dray, C. Attane [et al.] // Endocrine. - 2011. - Vol. 40. - P. 1-9.
8. Cox C.M. Apelin, the ligand for the endothelial G-protein-coupled receptor, APJ, is a potent angiogenic factor required for normal vascular development of the frog embryo / C.M. Cox, S.L. D'Agostino, M.K. Miller [et al.] // Dev. Biol. - 2006. - Vol. 296 - P. 177-189.

- Hamada J. Evaluation of novel cyclic analogues of apelin / J. Hamada, J. Kimura, J. Ishida [et al.] // *Inern. J. Of molecular med.* - 2008. - Vol. 22. - P. 547-552.
- Han S. A possible role for hypoxia-induced apelin expression in enteric cell proliferation / S. Han, G. Wang, X. Qi, H. Lee [et al.] // *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* - 2008. - Vol. 294 (6). - P.1832-1839.
- Koguchi W. Cardioprotective effect of apelin-13 on cardiac performance and remodeling in end-stage heart failure / W. Koguchi, N. Kobayashi, H. Takeshima [et al.] // *Circ. J.* - 2012. - Vol. 76 (1). - P. 137-144.
- Rastaldo R. Effect of Apelin-Apelin Receptor System in Postschaemic Myocardial Protection: A Pharmacological Postconditioning Tool / R. Rastaldo, S. Cappello, A. Folino, G. Losano // *Antioxid. Redox Signal.* - 2011. - Vol. 14. - P. 909-921.
- Tycinska A.M. Apelin in acute myocardial infarction and heart failure induced by ischemia / A.M. Tycinska, A. Lisowska, W.J. Musial [et al.] // *Clin. Chim. Acta.* - 2012. - Vol. 413 (3-4). - P. 406-410.
- Vakil N. Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: a global evidence-based consensus / N. Vakil, S.V. van Zanten, P. Kahrilas [et al.] // *Am. J.Gastroenterol.* - 2006. - Vol. 101. - P. 1900-1920.

Реферат

ОСОБЛИВОСТІ РІВНЕЙ АПЕЛІНУ-12 У ПАЦІЄНТІВ З ГАСТРОЕЗОФАГЕАЛЬНОЮ РЕФЛЮКСНОЮ ХВОРОБОЮ І ПРИ ЇЇ КОМОРБІДНОСТІ З ГІПЕРТОНІЧНОЮ ХВОРОБОЮ

Гриднев О.Є.

Ключові слова: гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба, гіпертонічна хвороба, апелін, коморбідність.

Вивчення апеліна у пацієнтів з поєднаним перебігом ГЕРХ і ГБ актуально, так як він є важливим регулятором судинного тону, роботи гладкої мускулатури травного тракту, впливає на процеси репарації слизової оболонки шлунково-кишкового тракту. З метою дослідження особливостей рівнів апеліна у пацієнтів з коморбідністю ГЕРБ і ГБ і з ізольованою ГЕРХ вивчено взаємозв'язок апеліна та показників метаболізму оксиду азоту, процесів ліпопероксидації та антиоксидантної захисту. Зміст стабільних метаболітів оксиду азоту (нітритів і нітратів) у плазмі крові та їх добову екскрецію з сечею, в сироватці крові малонового діальдегіду і SH-груп, в гемолізаті крові - глутатіонпероксидази проводили за стандартними методами. Вміст апеліна-12 в плазмі крові визначали імуноферментним методом. Встановлено, що рівень апеліна-12 у пацієнтів з ізольованим перебігом ГЕРХ (863,40±19,87 пг/мл) був вищий, ніж у пацієнтів з коморбідним перебігом ГЕРХ і ГХ (755,15±15,46 пг/мл) і у пацієнтів обох був достовірно (p<0,001) нижче ніж у контрольній групі. Рівень апеліна-12 у осіб чоловічої статі з поєднаним перебігом ГЕРХ і ГХ (792,55±21,29 пг/мл) був достовірно (p<0,01) вище, ніж в осіб жіночої (710,41±21,15 пг/мл), тоді як у пацієнтів з ізольованим перебігом ГЕРХ гендерних відмінностей у рівнях апеліна-12 не виявлено. У пацієнтів обох груп рівень апеліна-12 достовірно змінювався зі збільшенням тривалості ГЕРХ. У пацієнтів з ізольованою ГЕРХ виявлена достовірна зворотна кореляційна залежність між рівнем апеліна-12 крові та віком пацієнтів (r=-0,46, p<0,001), між рівнем апеліна-12 і малонового діальдегіду (r=-0,22, p<0,05), а так само концентрацією нітриту плазми крові (r=-0,26, p<0,05) і екскрецією нітритів з сечею: добовою (r=-0,28, p<0,01), денне (r=-0,26, p<0,05), нічний (r=-0,28, p<0,01). У пацієнтів з коморбідним перебігом ГЕРХ і ГХ не було виявлено зв'язків між рівнем апеліна-12, процесами ліпопероксидації, показниками метаболізму оксиду азоту та віком пацієнтів. Отримані результати свідчать про більш виражене зниження рівня апеліна-12 при одночасному перебігу ГЕРХ і ГБ (у порівнянні з ізольованою ГЕРХ) і відповідно зменшенні його антиоксидантних, вазоділататорних і протективних властивостей, особливо у пацієнтів жіночої статі. Так само показано наявність антиоксидантних властивостей апеліна-12, його взаємодія з оксидом азоту у пацієнтів з ізольованим перебігом ГЕРХ, при цьому у пацієнтів з коморбідною патологією ГЕРБ і ГБ дані взаємини втрачають або значно послаблюють зв'язок.

Summary

PECULIARITIES OF APELIN-12 LEVELS IN PATIENTS WITH GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE and ARTERIAL HYPERTENSION AND IN ITS COMORBIDITY

Gridnyev O. Ye.

Key words: gastroesophageal reflux disease, arterial hypertension, apelin, comorbidity.

Aim: to study the characteristics of apelin-12 levels in patients with comorbid gastroesophageal reflux disease (GERD) and arterial hypertension (AH), and in cases of isolated GERD. Methods and results. The evaluation of nitrite and nitrate in plasma and their daily excretion with urine, blood serum malonic dialdehyde and SH-groups in hemolysate blood glutathione peroxidase were performed by standard techniques. Content of apelin-12 in blood plasma was detected by ELISA. It was established that the level apelin-12 blood in the patients with isolated GERD (863,40±19,87 pg/ml) was higher than in the patients with comorbid GERD and AH (755,15±15,46 pg/ml) and in both group of the patients it was significantly (p<0.001) lower than in the control group. Level apelin-12 in males with combined GERD and AH (792,55±21,29 pg/mL) was significantly (p<0.01) higher than that of females (710,41±21,15 pg/ml), whereas patients with isolated GERD showed gender differences in levels apelin-12. Apelin-12 levels in the patients of both groups varied significantly with increasing duration of GERD. In patients with isolated GERD revealed significant inverse correlation between the level apelin-12 and age of patients (r=-0,46, p<0.001), and between the level apelin-12 and malondialdehyde (r=-0,22, p<0.05) as well as the concentration of plasma nitrite (r=-0,26, p<0.05) and nitrite excretion in the urine: daily (r=-0,28, p<0.01), day (r=-0 26, p<0.05), night (r=-0,28, p<0.01). The patients with GERD and comorbid AH showed association between the levels of apelin-12, lipid peroxidation, nitric oxide metabolism and age of the patients. Conclusion. The results suggest a more pronounced reduction of the apelin-12 level in the patient with comorbid GERD and AH (compared with isolated GERD) and consequent reduction of its antioxidant, vasodilatation and protective properties, especially in females. We found apelin-12 antioxidant properties in the patients with isolated GERD, while the patients with comorbidity pathology GERD and AH demonstrated no or significantly weakened

correlation.

УДК 615.035.4

Дмитрієва К.Ю.

ЗМІНИ КРОВОТОКУ В МАГІСТРАЛЬНИХ СУДИНАХ ЧЕРЕВНОЇ ПОРОЖНИНИ В ЗАЛЕЖНОСТІ ВІД ВИДУ ЗНЕБОЛЕННЯ В РАНЬОМУ ПІСЛЯОПЕРАЦІЙНОМУ ПЕРІОДІ ПРИ СИНДРОМІ ІНТРААБДОМІНАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ У ДІТЕЙ

Вінницький національний медичний університет імені М. І. Пирогова МОЗ України

Дослідження проведено у 32 дітей, прооперованих з приводу пухлин черевної порожнини. Дослідження артеріального кровообігу у верхній брижовій артерії та ниркової виявило високий індекс резистентності в групі знеболення фентанілом $0,99 \pm 0,02$ та $0,93 \pm 0,05$, відповідно, у групі $0,72 \pm 0,04$ та $0,68 \pm 0,04$, що патогенетично відображає блокаду мікроциркуляторного русла і, як наслідок, не ефективне знеболення. Використання схеми ЕА бупівакаїном методом постійної пролонгованої інфузії препаратів для післяопераційного знеболення призводить до зменшення проявів синдрому інтраабдомінальної гіпертензії та покращує кровоток в магістральних судинах черевної порожнини.

Ключові слова. Ультразвукове дослідження, інтра- абдомінальна гіпертензія, індекс резистентності.

Вступ

Неадекватна анальгезія в ранній післяопераційний період погіршує перебіг і прогноз одужання у дітей та збільшує смертність за рахунок підвищення ризику розвитку сепсису, післяопераційних ускладнень, а саме розвитку синдрому інтра-абдомінальної гіпертензії та порушення кровообігу в магістральних судинах черевної порожнини. [4–10]. Не дивлячись на великий перелік опіоїдних та неопіоїдних анальгетиків епідуральна анальгезія є найбільш оптимальним та ефективним методом післяопераційного знеболювання. Метод подовженої епідуральної анестезії та анальгезії частіше почав застосовуватися при проведенні оперативних втручань і для подальшого знеболювання хворих. Подовжена епідуральна анестезія дозволяє значно зменшити кількість препаратів, які вводяться як під час наркозу, так і в ранній післяопераційний період, що дуже важливо, враховуючи супутню патологію у хворих старшого віку і поєднання хірургічного втручання із застосуванням поліхіміотерапії [1-4].

Подовжена епідуральна анестезія дозволяє відмовитися від введення опіоїдних анальгетиків, а також дозволяє значно прискорити процес відновлення перистальтики кишечника і початок раннього ентерального харчування, знизити частоту виникнення ускладнень, пов'язаних з оперативним втручанням [4,6].

Мета дослідження

було порівняти ефективність та безпеку застосування епідуральної анестезії із анальгезією опіоїдними анальгетиками на основі вивчення інтра-абдомінального тиску та змін кровотоку в судинах черевної порожнини за даними ультразвукового дослідження.

Об'єкт та методи дослідження

Дослідження проведені у 32 дітей ($12,6 \pm 3,0$ років) прооперованих з приводу пухлин заочеревинного простору (24 дітей, 75%), пухлин яєчника (8 дітей, 25%). Всім хворим проводилось комплексне інтенсивне лікування: інфузійна та трансфузійна терапія, респіраторна підтримка апаратом "Hamillton C2" - режим ASV за параметрами (FiO₂, 30%, PEEP 2 см H₂O, PIP 15-20 см H₂O), антибактеріальне лікування, посиндромна терапія. Вивчались показники внутрішньочеревного тиску (ВЧТ) методом Крона [6-8] та абдомінальний перфузійний тиск (АПТ). Додатково проводилась доплерометрія мезентеріального кровотоку в верхній мезентеріальній артерії, нирковій артерії та селезінковій артерії. Дослідження проводились без попередньої підготовки хворого, апаратом LOGIQ BOOK-XP, з використанням конвексного датчика 3,5-5,0 МГц, мікроконвексного датчика 4-8МГц в режимі реального часу з використанням дозованої компресії датчиком черевної стінки. На основі оцінки доплерівського спектру визначали кількісні параметри кровотоку в артеріальних судинах: пікову систолічну швидкість кровотоку (V_{ps} – peak systolic velocity) – максимальну швидкість кровотоку в досліджуваній судині, кінцеву діастолічну швидкість кровотоку (V_{ed} – end diastolic velocity) – максимальну швидкість кровотоку в досліджуваній судині в кінці діастолі, індекс периферичного опору (Pourcelot, RI – resistive index) – Відношення різниці пікової систолічної і кінцевої діастолічної швидкості кровотоку до пікової систолічної швидкості: $RI = (V_{ps} - V_{ed}) / V_{ps}$. Дослідження проводились на наступних етапах знеболення: 1-й етап – 12 година після оперативного втручання, 2-й етап – 24 година після оперативного втручання, 3-й етап – 48 година після оперативного втручання, 4-й етап –

36 година після оперативного втручання та 5-й етап - 72 година після оперативного втручання. Статистичну обробку отриманих даних проводили із застосуванням методів варіаційної статистики за допомогою програми «Statistica 5.5» (належить ЦНІТ ВНМУ ім. М.І. Пирогова, ліцензійний № АХХR910A374605FA). Оцінювали та визначали середні значення, стандартні відхилення та похибки середнього. Вірогідність різниці значень між кількісними величинами в разі відповідності розподілів нормальному значенню визначали за допомогою критеріїв Стьюдента та Фішера. Вірогідними вважалися відмінності при $p < 0,05$.

Результати та їх обговорення

Перша група - 18 пацієнтів, які знеболювались методом постійної епідуральної анальгезії (ЕА) бупівакаїном 0,5% (Лонгокаїн, Юрія-Фарм) в дозі 0,3-0,4 мг/кг (середня доза 0,32±0,24 мг/кг) та безперервною інфузією фентанілу в дозі 10 мкг/кг/год (середня доза, 10,2±0,4 мг/кг), 14 дітей 2 групи знеболювались безперервною інфузією фентанілу в дозі 10 мкг/кг/год (середня доза, 10,4 ±0,3 мг/кг) [2,3,4]. КСЕА анестезію проводили за стандартною методикою - на рівні сегменту LI-LII пунктували епідуральний простір спеціальною двопросвітною голкою, загостреною за типом олівця (В. Braun, 18/27 G), потім в її просвіт вводили більш тонку та довгу спінальну голку і пунктували субарахноїдальний простір. Після отримання ліквору вводили бупівакаїн

0,5% в дозі 0,15-0,2 (0,18±0,04) мг/кг. Епідуральний простір після видалення спінальної голки катетеризували в краніальному напрямку і вводили розраховану дозу [1, 7, 8].

Показами до введення додаткових блокуєвих наркотичних анальгетиків були больова поведінка, десинхронізація з ШВЛ та тахікардія. В першій групі була відсутня необхідність додатково введення морфіну, у 2 групі було введено додаткові полюси морфіну (0,5 мг/кг) 2 дітям (14,2 %). Дослідження артеріального кровообігу у верхній брижовій артерії та ниркової виявив високий індекс резистентності в 2-й групі 0,99±0,02 та 0,93±0,05, відповідно, у 1-й групі 0,72 ± 0,04 та 0,68±0,04 (при нормі 0,6-0,8) ($p < 0,05$), що патогенетично відображає блокаду мікроциркуляторного русла і, як наслідок, неефективне знеболення [7-9]. Така сама тенденція спостерігалась при дослідженні внутрічеревного тиску. Наприклад, в 2-й групі внутрішньочеревний тиск був значно вище в порівнянні с 1-й групою (14,98±4,02, а у 1-й групі 5,42 ± 2,2) після початку пролонгованої інфузії бупівакаїна ($p < 0,05$). Варто відмітити, що у пацієнтів у другій групі значно вищий абдомінальний перфузійний тиск (АПТ), ніж у пацієнтів в першій групі 64,8±4,2, а у 1-й групі 57,4 ± 6,4, відповідно) ($p < 0,05$), що свідчить про нормалізацію внутрішньочеревного тиску і, можливо, адекватності знеболення (табл. 1).

Таблиця 1
Зміни показників абдомінального кровотоку та внутрічеревного тиску на етапах дослідження (M ± m).

Показники	Етап дослідження				
	1-й етап	2-й етап	3-й етап	4-й етап	5-й етап
Перша група (інфузія фентанілу)+ ЕА (бупівакаїном)					
ВЧТ	11,7 ±2,2	7,4 ±4,1*	5,9 ±2,0*	5,4 ±1,8*	5,2 ±2,2*
АПТ	64,4±4,4	65,2±4,0*	63,5±2,8*	65,3±5,1*	64,6±3,4*
IR (a.mes.sup.)	0,74±0,04	0,64±0,03*	0,62±0,02*	0,68±0,07*	0,72±0,04*
IR (a.renal.dex.)	0,68±0,06	0,63±0,04*	0,70±0,04*	0,69±0,05*	0,70±0,08*
IR (a.renal.sin)	0,70±0,08	0,66±0,04*	0,72±0,02*	0,78±0,07*	0,74±0,04*
Друга група (інфузія фентанілу 10мкг/кг/год)					
ВЧТ	14,9 ±2,2	14,4 ±4,1	14,9±2,0	15,0 ±1,8*	11,2 ±2,6*
АПТ	60,8±4,4	55,5±3,2*	52,2±2,6*	52,4±6,0*	58,4±4,8*
IR (a.mes.sup.)	0,79±0,02	0,94±0,02*	0,90±0,04*	0,98±0,07*	0,92±0,03*
IR (a.renal.dex.)	0,70±0,04	0,97±0,03*	0,96±0,08*	0,99±0,03*	0,93±0,09*
IR (a.renal.sin)	0,78±0,02	0,91±0,03*	0,94±0,04*	0,98±0,02*	0,89±0,02*

Примітка: * $p < 0,05$ при порівнянні знеболення в 1-ій та 2-ій групах

Наводимо клінічний випадок, який репрезентує інтерес своїм клінічним перебігом, анатомічними особливостями і разом з тим свідчить про ефективність використання епідуральної анальгезії методом пролонгованої інфузії бупівакаїна.

Клінічний випадок. Дитина В., МКСХ №1443, в віці 2,5 роки, був госпіталізований в онкогематологічне відділення ВДОКЛ зі скаргами на збільшення в об'ємі живота 29.02.2012 р. Зі слів батьків – збільшення живота помітили бли-

зько 2 тижнів тому. Звернулись за медичною допомогою в поліклініку за місцем проживання, де було виконано УЗД органів черевної порожнини, на якому виявлено пухлинне утворення. До моменту захворювання дитина розвивалась відповідно віку, травму батьки заперечують. Спадковий онкологічний анамнез не обтяжений, щеплення – згідно віку.

Загальний стан хворого при госпіталізації важкий за рахунок основного захворювання. Свідомість збережена. Шкіра та слизові оболонки блідо-рожевого кольору, чисті. Периферійні лімфатичні вузли не збільшені. ЧСС 97 за 1 хв., ЧД 22 за 1 хв. Живіт збільшений в об'ємі, шароподібної форми, приймає участь в акті дихання, симетричний. Пальпаторно живіт м'який, безболісний. При пальпації визначається щільно-еластичної консистенції утворення розмірами 10×11 см. Пухлиноподібне утворення безболісне, має гладку однорідну поверхню. Симптоми подразнення очеревини негативні в усіх відділах. Аускультативно перистальтика звичайна, патологічні шуми не вислуховуються. Печінка та селезінка не пальпуються. Внутрішньочеревний тиск дорівнює 21 см.вод.ст.



*Рис.1. Хворий В., МКСХ №1443.
Пухлина черевної порожнини
при оперативному втручанні.*

За важкістю стану дитина переведена в відділення реанімації, з діагнозом утворення черевної порожнини, для дообстеження та передопераційної підготовки. Загальний аналіз крові при госпіталізації: Нb-118 г/л, Ер.-3,9×10¹²/л, Л-6,2×10⁹/л, п1, с69, е1, м3, л27, ШОЕ 8 мм/г. При УЗД органів черевної порожнини визначено об'ємне утворення розмірами 120×140 мм. Після відповідної передопераційної підготовки, 4.12.2013 р. проведена лівобічна поперечна лапаротомія довжиною до 7 см.

Загальна анестезія: тотальна внутрішньовен-

на анестезія (пропофол + фентаніл), штучна вентиліація легень (ШВЛ) в режимі PSV згідно вікових параметрів. Тривалість операції – 3,0 години. Індукція: пропофол 3 мг/кг, фентаніл 3 мкг/кг в/в, міоплегія — сукцинілхолін 2 мг/кг, інтубація— трубка № 4,5, без особливостей. Підтримка анестезії – постійна інфузія пропофолу по схемі перші десять хвилин зі швидкістю 10 мг/кг/год, другі десять хвилин 8 мг/кг/год і наступний час 6 мг/кг/год. Аналгезія – постійна інфузія фентаніла 10 мкг/кг/год и інфузія в епідуральний простір бупівакаїна 0,125% (Лонгокаїн, Юрія-Фарм). Наступна міоплегія підтримувалась ардуаном 0,06 мг/кг в перші 40 хвилин, потім зниження дози до 0,02 мг/кг. Під час оперативного втручання швидкість інфузії фентаніла збільшили до 3 мкг/кг/год.

Інфузійна терапія під час оперативного втручання проводилась полііонними розчинами. Інтраопераційний моніторинг життєво важливих функцій (ЖВФ). До початку і під час операції артеріальний тиск (АТ) був в межах вікових норм: АТс 90–100 мм рт.ст., АТд 55–60 мм рт.ст. ЧСС — 110–115 уд/мин. SPO2 97–99 %.

На операції при розкритті черевної порожнини в рану прилягають пухлинне утворення великих розмірів (рис. 1).

Під час ревізії тонкої кишки, на відстані 1- 1,5 м від зв'язки Трейца, виявлено, що пухлинне утворення розповсюджуються на обидва боки брижі кишки та інтимно з нею зв'язані. Виконана резекція скомпрометованої ділянки кишки з клиновидним висіченням зміненої ділянки її брижі та кістозними утвореннями. Накладений тонкокишковий анастомоз «кінець в кінець» двошрядним швом. Виявлено спільну брижу тонкої та товстої кишки. Санація черевної порожнини. Післяопераційна рана пошарово ушита наглухо.

Інтраопераційно виконана катетеризація епідурального простору виконана катетеризація епідурального простору. Післяопераційне знеболення продовжувалось постійною інфузією місцевого анальгетика бупівакаїна 0,125% (Лонгокаїн, Юрія-Фарм) в епідуральний простір. На всьому перебігу після операційного знеболення не було необхідності в додатковому введенні опіодних анальгетиків.

Глюкоза та кортизол в сироватці крові не відрізнялися від доопераційного рівня. На момент старту інфузії бупівакаїна 0,125% після видалення пухлиноподібного утворення відмічалось підвищення ВЧТ до 12 см.вод.ст та ІR до 0,925. (рис. 2). Після початку інфузії в епідуральний простір на 10-15 хвилину було відмічено нормалізацію показників ВЧТ до 4 см.вод.ст та ІR до 0,694 (рис. 3).

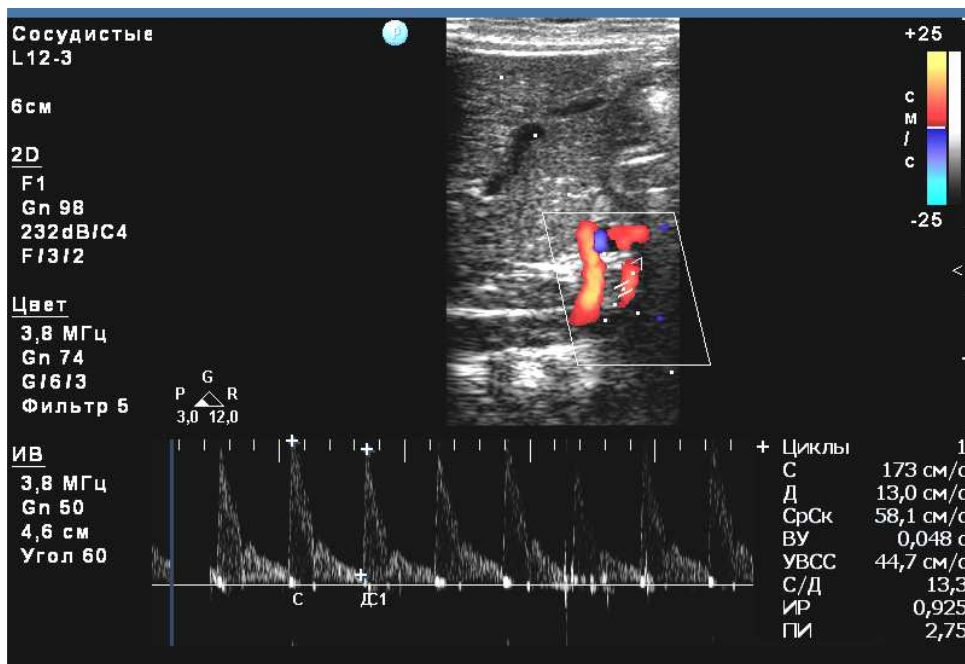


Рис.2. Хворий В., МКСХ №1443. Сонограма на момент початку інфузії бупівакаїна.

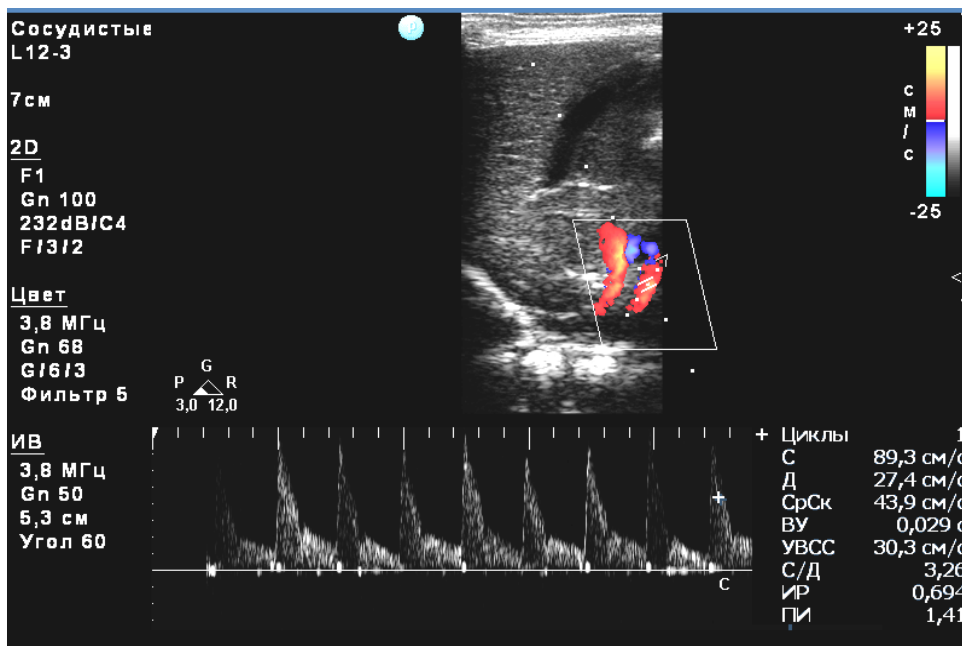


Рис.3. Хворий В., МКСХ №1443. Сонограма на момент 15 хвилини інфузії бупівакаїна.

1.03.2012 р. пацієнт переведений в соматичне відділення. Післяопераційний період мав задовільний перебіг, гази у пацієнта відійшли через 36 годин після операції, ходити почав через 48 годин після операції. Післяопераційна рана зажила первинним натягом. 2.03.2012 р. дитина виписана в задовільному стані.

Проведення ЕА дозволяє значно знизити прояви синдрому абдомінальної гіпертензії та покращить кровоток в магістральних судинах черевної порожнини за даними ультразвукового дослідження. Різні механізми дії даних препаратів дозволяють призначати їх у комбінації і в ма-

лих дозуваннях з метою досягнення значного анальгетичного ефекту та покращення перебігу раннього післяопераційного періоду.

Висновки

1. Дослідження артеріального кровообігу у верхній брижовій артерії та ниркової виявив високий індекс резистентності в 2-й групі $0,99 \pm 0,02$ та $0,93 \pm 0,05$, відповідно, у 1-й групі $0,72 \pm 0,04$ та $0,68 \pm 0,04$ (при нормі $0,6-0,8$) ($p < 0,05$), що патогенетично відображає блокаду мікроциркуляторного русла і, як наслідок, неефективне знеболення. Використання схеми ЕА бупівакаїном

методом постійної пролонгованої інфузії препаратів для післяопераційного знеболення призводить до зменшення проявів синдрому інтраабдомінальної гіпертензії та покращує кровоток в магістральних судинах черевної порожнини.

2. Проведення ЕА значно зменшує негативні наслідки недостатнього знеболення у дітей прооперованих з приводу с пухлин черевної порожнини, і можливо застосування для введення післяопераційного періоду.

Література

1. Ветешев П.С. Принципы анальгезии в раннем послеоперационном периоде / П.С. Ветешев, М.С. Ветешева // Хирургия. – 2002. – № 12. – С. 49-52.
2. Региональная анестезия в педиатрии [Айзенберг В.Л., Ульрих Г.Э., Цыпин Л.Е. и др.]. – СПб.: Синтез Бук, 2012. – 304 с.
3. Суханов Ю.В. Оценка эффективности парацетамола как компонента комбинированной анальгезии у детей в послеоперационном периоде / Ю.В. Суханов, Ю.С. Александрович, И.В. Вольхин // Анестезиология и реаниматология. – 2009. – №1. – С. 58-63.
4. Brennum J. Quantitative sensory examination of epidural anaesthesia and analgesia in man: combination of morphine and bupivacaine / Brennum J., Petersen K.L., Horn A. [et al.] // Pain. – 1994. – N. 56. – P.327-337.
5. Zoric S. Combined spinal epidural and general anesthesia in abdominal surgery / S. Zoric, D. Stamenkovic, S. Stevanovic et al. // Medical Archives. – 2003. – № 57 (4). – P. 21-28.
6. Hopf H. Postoperative pain management / H. Hopf, J. Weitz // Arch.Surg. – 1994. – Vol. 129 (2). – P. 128-132.
7. Kopacz D.J. A comparison of epidural levobupivacaine 0.75% with racemic bupivacaine for lower abdominal surgery / D.J. Kopacz, H.W. Allen, G.E. // Thompson Anesth. Analg. – 2000. – № 90. – P. 642-648.
8. Malbrain M. Intra-abdominal pressure measurement techniques In Abdominal Compartment Syndrome / M. Malbrain, F. Jones // Landes Bioscience, Georgetown. – 2006. – P. 19-68.

Реферат

ИЗМЕНЕНИЯ КРОВОТОКА В МАГИСТРАЛЬНЫХ СОСУДАХ БРЮШНОЙ ПОЛОСТИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ВИДА ОБЕЗБОЛИВАНИЯ В РАННЕМ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ ПРИ СИНДРОМЕ ИНТРААБДОМИНАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ У ДЕТЕЙ

Дмитриева К.Ю.

Ключевые слова: ультразвуковое исследование, интра- абдоминальная гипертензия, индекс резистентности.

Исследование проведено у 32 детей, прооперированных по поводу опухолей брюшной полости. Исследование артериального кровообращения в верхней брыжеечной и почечной артериях обнаружило высокий индекс резистентности в группе обезболивания фентанилом $0,99 \pm 0,02$ и $0,93 \pm 0,05$, соответственно, в группе $0,72 \pm 0,04$ и $0,68 \pm 0,04$, что патогенетически отражает блокаду микроциркуляторного русла и, как следствие, неэффективное обезбоживание. Использование схемы ЕА бупивакаином методом постоянной пролонгированной инфузии препаратов для послеоперационного обезбоживания приводит к уменьшению проявлений синдрома интраабдоминальной гипертензии и улучшает кровоток в магістральных сосудах брюшной полости.

Summary

CHANGES OF BLOOD FLOW IN GREAT VESSELS OF ABDOMEN DEPENDING ON TYPE OF ANAESTHESIA IN EARLY POSTOPERATIVE PERIOD UNDER INTRA-ABDOMINAL HYPERTENSION SYNDROME IN CHILDREN

Dmytriieva K.Yu.

Key words: ultrasound examination, intra-abdominal hypertension, resistance index.

The study involved 32 children operated on for tumours of the abdominal cavity. The study of blood circulation in the superior mesenteric and renal arteries showed a high index of resistance to anaesthesia in the group anesthetized with fentanyl, $0,99 \pm 0,02$ and $0,93 \pm 0,05$, respectively, and in the group $0,72 \pm 0,04$ and $0,68 \pm 0,04$ that reflected the pathogenesis of blockade of microvascular bed and resulted in less effective pain relief. The using of EA scheme with bupivacaine by a continuous infusion of drugs for prolonged postoperative analgesia reduces the syndrome of intra-abdominal hypertension and improves blood flow in the great vessels of the abdomen.

9. Malbrain M.L. Incidence and prognosis of intraabdominal hypertension in a mixed population of critically ill patients: a multiple-center epidemiological study / M.L. Malbrain, D. Chiumello, P. Pelosi [et al.] // Crit Care Med. – 2005. – N. 33. – P. 315-322.
10. Malbrain M.L. Prevalence of intra-abdominal hypertension in critically ill patients: a multicentre epidemiological study / M.L. Malbrain, D. Chiumello, P. Pelosi [et al.] // Intensive Care Med. – 2004. – N. 30. – P. 822-829.

References

1. Veteshev P.S. Principy anal'gezii v rannem posleoperacionnom periode / P.S. Veteshev, M.S. Vetesheva // Hirurgija. – 2002. – № 12. – С. 49-52.
2. Regional'naja anestezija v pediatrii [Ajzenberg V.L., Ul'rih G.Je., Cypin L.E. i dr.]. – SPb.: Sintez Buk, 2012. – 304 s.
3. Suhanov Ju.V. Ocenka jeffektivnosti paracetamola kak komponenta kombinirovannoj analgezii u detej v posleoperacionnom periode / Ju.V. Suhanov, Ju.S. Aleksandrovich, I.V. Volyhin // Anesteziologija i reanimatologija. – 2009. – №1. – С. 58-63.
4. Brennum J. Quantitative sensory examination of epidural anaesthesia and analgesia in man: combination of morphine and bupivacaine / Brennum J., Petersen K.L., Horn A. [et al.] // Pain. – 1994. – N. 56. – P.327-337.
5. Zoric S. Combined spinal epidural and general anesthesia in abdominal surgery / S. Zoric, D. Stamenkovic, S. Stevanovic et al. // Medical Archives. – 2003. – № 57 (4). – P. 21-28.
6. Hopf H. Postoperative pain management / H. Hopf, J. Weitz // Arch.Surg. – 1994. – Vol. 129 (2). – P. 128-132.
7. Kopacz D.J. A comparison of epidural levobupivacaine 0.75% with racemic bupivacaine for lower abdominal surgery / D.J. Kopacz, H.W. Allen, G.E. // Thompson Anesth. Analg. – 2000. – № 90. – R. 642-648.
8. Malbrain M. Intra-abdominal pressure measurement techniques In Abdominal Compartment Syndrome / M. Malbrain, F. Jones // Landes Bioscience, Georgetown. – 2006. – P. 19-68.
9. Malbrain M.L. Incidence and prognosis of intraabdominal hypertension in a mixed population of critically ill patients: a multiple-center epidemiological study / M.L. Malbrain, D. Chiumello, P. Pelosi [et al.] // Crit Care Med. – 2005. – N. 33. – P. 315-322.
10. Malbrain M.L. Prevalence of intra-abdominal hypertension in critically ill patients: a multicentre epidemiological study / M.L. Malbrain, D. Chiumello, P. Pelosi [et al.] // Intensive Care Med. – 2004. – N. 30. – P. 822-829.

УДК.616.517.-002-008.9-085.26

Ємченко Я.О.

ВПЛИВ МЕТФОРМІНУ ГІДРОХЛОРИДУ НА ПОКАЗНИКИ СИСТЕМНОГО ЗАПАЛЕННЯ У ХВОРИХ НА ПСОРИАТИЧНУ ХВОРОБУ З СУПУТНІМ МЕТАБОЛІЧНИМ СИНДРОМОМ

ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія», м. Полтава

В статті показано ефективність включення метформіну гідрохлориду до стандартної терапії хворих на псоріатичну хворобу з супутнім метаболічним синдромом, що визначається за ключовими показниками системного запалення.

Ключові слова: псоріаз, метаболічний синдром, системне запалення, лікування.

Робота є фрагментом НДР «Роль запальних захворювань зубощелепного апарату в розвитку системного запалення», номер державної реєстрації 0112U001538 та «Розробка стратегії використання епігенетичних механізмів для профілактики та лікування хвороб, пов'язаних із системним запаленням», номер державної реєстрації 0114U000784.

Псоріаз - одне з найбільш розповсюджених хронічних рецидивуючих мультифакторних захворювань шкіри з домінуванням генетичної упередженості, для якої характерні гіперпроліферація епідермальних клітин, порушення процесу кератинізації на тлі запальної реакції в дермі, а також ураження нігтів, суглобів і волосистої частини голови. [7]. В останні роки псоріаз розглядається як системне захворювання, яке супроводжується можливістю розвитку метаболічного синдрому [2;8;9].

Клініко-експериментальні дослідження показали, що ключову роль у розвитку метаболічного синдрому та псоріазу переважно відіграють одні й ті ж цитокіни (ІЛ-1, -6, ФНП α і т.) [10]. А системна запальна відповідь, яка є загальною патогенетичною ланкою при таких патологічних станах, видозмінює перебіг псоріазу, що призводить до тяжкого перебігу захворювання, який погано піддається стандартним методам лікування, значно знижує якість життя пацієнтів і нерідко призводить до інвалідизації хворих. Не дивлячись на успіхи, досягнуті у вивченні патогенезу псоріатичної хвороби та метаболічного синдрому (МС), проблема взаємозв'язку, лікування цих захворювань та розробка шляхів їх корекції на сьогоднішній день залишаються актуальними. Дослідження, проведені останнім часом, вказують на те, що метформіну гідрохлорид є єдиним препаратом, який впливає на системне запалення та інсулінорезистентність.

Мета дослідження

Оцінити ефективність включення метформіну гідрохлориду до комплексної терапії хворих на псоріатичну хворобу та метаболічний синдром за показником системного запалення.

Матеріали та методи дослідження

Групу дослідження склали 40 пацієнтів з поширеним неускладненим бляшковим псоріазом, стаціонарною стадією, перебігом середнього ступеня тяжкості із супутнім метаболічним синдромом, 25 (62,5%) чоловіків і 15 (37,5%) жінок у віці від 40 до 60 років, тривалість основного захворювання коливалась від 1 до 44 років, дебют захворювання від 5 до 59 років. 3 амамезу ві-

домо, що осінньо-зимовий тип псоріазу мали 6 (15%) пацієнтів, весняно-літній - 1 (2,5%), недиференційований - 33 (82,5%).

Псоріаз діагностували у пацієнтів відповідно до протоколу (наказ МОЗ України від 8.05.2009 р №312). Для оцінки тяжкості клінічного перебігу псоріазу та площі пошкодження шкіри застосовували індекс PASI (Psoriasis Area Severity Index) [6]. МС діагностували згідно з рекомендаціями Міжнародної діабетичної асоціації (IDF) та АНА / NHLBI (2005, з модифікацією 2009).

Для оцінки ефективності включення метформіну гідрохлориду в схеми традиційної терапії, хворим на псоріатичну хворобу з ознаками метаболічного синдрому проводилися дослідження динаміки основних показників, які відображають вираженість системного запалення до та під час лікування. Для цього всі пацієнти після проведення повного обстеження, в залежності від курсу проведеної терапії, методом простої рандомізації були поділені на дві групи: основну, в якій хворі додатково отримували метформіну гідрохлорид, та контрольну, до складу якої входили хворі, які отримували лікування псоріазу згідно з протоколом. Усі хворі на псоріатичну хворобу та метаболічний синдром отримували загальноприйнятту терапію (дієта № 15, седативні, дезінтоксикаційні, антигістамінні засоби, гепатопротектори, вітаміни та місцеву терапію). Хворі основної групи додатково отримували метформіну гідрохлорид для корекції метаболічних порушень по 1500 мг один раз на добу, увечері після вживання їжі на протязі 6 місяців.

Для оцінки вираженості показників системного запалення визначали в сироватці крові, вранці натщесерце, імуноферментним методом, концентрацію: високо чутливого С-реактивного білка (вч-СРБ), фактора некрозу пухлини - альфа (ФНП- α) та інтерлейкіну-6 (ІЛ-6) (ЗАТ «Вектор - Бест», Росія). Хворі були обстежені на початку дослідження і під час лікування (через 3 та 6 місяців).

Статистичну обробку отриманих результатів проводили на персональному комп'ютері з використанням комп'ютерної програми Statistica - 7.0 і пакета статистичних функцій програми «Microsoft Excel».

Результати та їх обговорення

Для оцінки впливу лікування на показники системного запалення нами були досліджені такі

показники, як СРП, ФНП-α, ІЛ-6 та церулоплазмін до та під час лікування (таблиця №6).

Табл. №6.
Динаміка середньогрупових показників системного запалення у хворих на псоріатичну хворобу з метаболічним синдромом до та під час лікування (M±m)

I група хворих (лікування згідно протоколу) (n=20)		II група хворих (лікування згідно протоколу + метформін) (n=20)
ФНП-α (пг/мл)		
До лікування	21,13±2,5	21,69±2,6
Через 3 міс	2,03±0,8*	1,6±0,5*
Через 6 міс	0,69±0,05*	0,29±0,03*#
ІЛ-6 (пг/мл)		
До лікування	5,33±0,8	5,65±0,9
Через 3 міс	6,26±0,9	3,8±0,5#
Через 6 міс	3,5±0,5	2,05±0,3*#
вч СРП (пг/мл)		
До лікування	14,025±1,3	13,935±1,2
Через 3 міс	14,7±1,4	8,7±1,2*#
Через 6 міс	15,7±1,5	4,45±0,9*#
Церулоплазмин (мг/л)		
До лікування	212,43±7,6	219,45±7,8
Через 3 міс	232,99±7,7	233,18±7,8
Через 6 міс	218,84±7,3	194,95±7,0*#

(р1) * - імовірність похибки різниці (р) між показником під час лікування та до лікування

(р2)# - імовірність похибки різниці (р) між показником лікування хворих метформіном гідрохлоридом та відповідним показником після стандартного лікування

При дослідженні рівня ФНП-α спостерігалось достовірне зниження відповідного показника в обох групах хворих, але більш інтенсивне зниження відповідного показника спостерігалось в II групі хворих. Так, рівень ФНП-α в I групі хворих знизився з 21,13±2,5 до 0,69±0,05пг/мл, а в II групі хворих з 21,69±2,6 до 0,29±0,03 пг/мл.

При дослідженні рівня ІЛ-6 було відмічено, що через 3 місяці лікування в I групі хворих відповідний показник дещо підвищився, а в II групі хворих мав тенденцію до зниження, тоді як через 6 місяців лікування спостерігається зниження рівня ІЛ-6 в обох підгрупах, але достовірно значущим воно було в II групі. Так, в I групі хворих відповідний показник знизився з 5,33±0,8 до 3,5±0,5пг/мл, а в II групі хворих - відповідно з 5,65±0,9 до 2,05±0,3пг/мл.

При дослідженні рівня вч-СРП було відмічено, що в I групі хворих рівень відповідного показника на протязі всього лікування підвищувався, тоді як в II групі хворих спостерігалось достовірне зниження рівня вч-СРП. Так, в I групі хворих рівень вч-СРП підвищився з 14,025±1,3 до 15,7±1,5пг/мл, а в II групі хворих знизився з 13,935±1,2 до 4,45±0,9пг/мл.

При дослідженні показників церулоплазміну до та під час лікування значущих змін показника в обох групах хворих не спостерігалось та значення показників знаходилось у межах норми.

Для більш чіткого контролю клінічної ефективності лікування та його впливу на клініко-лабораторні показники в залежності від рівня системного запалення, кожна з груп була поділена за рівнем вмісту вч-СРП в сировотці крові на 2 підгрупи: з високим та низьким рівнями системного запалення. Таким чином, було сформовано 4 підгрупи хворих. У визначених підгрупах

були розраховані середньогрупові показники, що характеризують вираженість запального процесу та визначена достовірність різниці між ними.

При дослідженні рівня ФНП-α було відмічено, що в I групі хворих спостерігається достовірне підвищення відповідного показника на протязі всього лікування, тоді як в II групі хворих рівень ФНП-α мав тенденцію до зниження, яка була достовірно нижчою вже через 3 місяців лікування в обох підгрупах хворих. Аналізуючи динаміку середньогрупового показника ФНП-α через 6 місяців лікування в I групі хворих було відмічено, що в підгрупі з високим рівнем системного запалення відповідний показник за 6 місяців лікування підвищився на 1% - з (30,6±2,6) до (30,9±2,9) пг/мл, а в підгрупі з низьким рівнем системного запалення - на 4% - з (11,66±2,2) до (12,1±1,5) пг/мл. Тоді як при дослідженні відповідного показника в II групі хворих було відмічено, що в підгрупі з високим рівнем системного запалення показник ФНП-α за 6 місяців лікування знизився на 99% - з (26,45±2,7) до (0,34±0,05) пг/мл, а в підгрупі з низьким рівнем системного запалення теж - на 99% - з (16,93±2,4) до (0,2±0,003) пг/мл.

При дослідженні рівня ІЛ-6 через 3 місяці лікування було відмічено, що в I групі хворих спостерігалось підвищення відповідного показника, а в II групі хворих, навпаки, відповідний показник мав тенденцію до зниження, яка була достовірно значимою в підгрупі з високим рівнем системного запалення. При дослідженні відповідного показника через 6 місяців лікування спостерігалось зниження відповідного показника в усіх підгрупах хворих, але достовірно значимим воно було в підгрупах з високим рівнем системного запалення. Так, аналізуючи динаміку середньогрупового показника ІЛ-6 через 6 місяців лікування в I групі

хворих було відмічено, що в підгрупі з високим рівнем системного запалення відповідний показник за 6 місяців лікування знизився на 42% - з (6,62±0,8) до (3,82±0,5) пг/мл, а в підгрупі з низьким рівнем системного запалення - на 22% - з (4,04±0,6) до (3,17±0,5) пг/мл. Тоді як в II групі хворих було відмічено, що в підгрупі хворих з

високим рівнем системного запалення показник ІЛ-6 за 6 місяців лікування знизився на 78% - з (9,05±0,9) до (2,0±0,3) пг/мл, а в підгрупі з низьким рівнем системного запалення - на 7% - з (2,25±0,3) до (2,1±0,3) пг/мл.

Табл. 3.

Динаміка середньогрупових показників системного запалення у хворих на псоріатичну хворобу з метаболічним синдромом до та під час лікування в залежності від рівня системного запалення (M±m)

Підгрупи:	I група хворих (лікування згідно протоколу)		II група хворих (лікування згідно протоколу + Метформін)	
	з високим рівнем С.З (n=10)	з низьким рівнем С.З (n=10)	з високим рівнем С.З (n=10)	з низьким рівнем С.З (n=10)
ФНП-α, пг/мл				
До лікування	30,6±2,6	11,66±2,2	26,45±2,7	16,93±2,4
Через 3 міс	30,8±2,7	11,9±1,8!	1,5±0,2*#	1,7±0,2*#
Через 6 міс	30,9±2,9	12,1±1,5!	0,34±0,05*#	0,2±0,003*#!
ІЛ-6, пг/мл				
До лікування	6,62±0,8	4,04±0,6	9,05±0,9	2,25±0,3
Через 3 міс	7,33±0,7	5,18±0,6!	4,05±0,5*#	3,6±0,7
Через 6 міс	3,82±0,5*	3,17±0,5	2,0±0,3*#	2,1±0,3
вч СРП, пг/мл				
До лікування	16,65±1,3	11,4±1,2	16,4±1,4	11,47±1,1
Через 3 міс	17,5±1,4	11,9±1,2!	8,5±1,2*#	8,9±1,1
Через 6 міс	18,0±1,4	13,5±1,5!	3,5±0,3*#	5,4±0,5*#!

(р1) * - імовірність похибки різниці (р) між показником під час лікування та до лікування

(р2)# - імовірність похибки різниці (р) між показником лікування хворих метформіном та відповідним показником після стандартного лікування

(р3)! - імовірність похибки різниці (р) між показником в підгрупі з більш високим рівнем СЗ та відповідним показником в підгрупі з нижчим рівнем СЗ

При дослідженні рівня вч-СРП було відмічено, що в I групі хворих спостерігається підвищення відповідного показника на протязі всього лікування, тоді як в II групі хворих рівень вч-СРП мав тенденцію до зниження, яка була достовірно нижчою через 3 місяців лікування в підгрупі з високим рівнем системного запалення та в обох підгрупах хворих через 6 місяців лікування. Аналізуючи динаміку середньогрупового показника вч-СРП через 6 місяців лікування в I групі хворих було відмічено, що в підгрупі хворих з високим рівнем системного запалення відповідний показник за 6 місяців лікування підвищився на 8% - з (16,65±1,3) до (18,0±1,4) пг/мл, а в підгрупі з низьким рівнем системного запалення - на 19% - з (11,4±1,2) до (13,5±1,5) пг/мл. Тоді як, при дослідженні відповідного показника в II групі хворих було відмічено, що в підгрупі з високим рівнем системного запалення показник вч-СРП за 6 місяців лікування знизився на 79% - з (16,4±1,4) до (3,5±0,3) пг/мл, а в підгрупі з низьким рівнем системного запалення - на 53% - з (11,47±1,1) до (5,4±0,5) пг/мл.

Отримані нами результати дослідження підтверджують протизапальний ефект бігуанідів і узгоджується з даними літератури, згідно з якими лікування метформіном гідрохлоридом пацієнтів з МС приводить до значущого зниження рівня СРБ [3;1,5]. На даний момент прозапальному цитокіну з плейотропним ефектом, ФНО-альфа, відводиться ключова роль у патогенезі псоріазу. При псоріазі відзначається гіперпродукція ФНО-альфа в ділянках шкіри, залучених до патологічного процесу, і збільшення його циркулюючої

фракції. Серед безлічі його ефектів - індукція продукції інших цитокінів (ІЛ 1, ІЛ-6, ІЛ-8) [4].

Таким чином, запропонована нами комплексна терапія хворих на псоріатичну хворобу та метаболічний синдром з використанням метформіну гідрохлориду мала найвищу клінічну ефективність призначення препарату в підгрупі хворих з високим рівнем СРП, що сприяло покращенню ефективності лікування, оціненої за ключовими показниками системного запалення.

Висновки

1. Призначення метформіну гідрохлориду хворим на псоріатичну хворобу та метаболічний синдром з високим рівнем системного запалення сприяло зниженню рівня показників системного запалення за основними його показниками.

2. Метформіну гідрохлорид добре переноситься хворими. Побічної дії в період лікування не зафіксовано.

3. Отримані результати дозволяють вважати включення метформіну гідрохлориду в комплексну терапію хворих на псоріатичну хворобу та метаболічний синдром з високим рівнем системного запалення патогенетично обґрунтованим та клінічно виправданим.

Література

1. Abe M. Clinical usefulness and patient satisfaction for treatment with low-dose cyclosporine administration in patients with moderate psoriasis vulgaris / M. Abe, H. Ishibuchi, T. Syuto [et al.] // J Dermatol. - 2007. - V. 34. - P. 290-293.
2. Augustin M. Co-morbidity and age-related prevalence of psoriasis: Analysis of health insurance data in Germany / M. Augustin, K. Reich, G. Glaeske [et al.] // Acta Derm Venereol. - 2010. - V. 90. - P. 147-151.

3. Bulcao C. Effects of simvastatin and metformin on inflammation and insulin resistance in individuals with mild metabolic syndrome / C. Bulcao, F.F. Ribeiro-Filho, A. Sañudo [et al.] // *Am J Cardiovasc Drugs*. - 2007. - № 7(3). - P. 219–24.
4. Despres J. Potential contribution of metformin to the management of cardiovascular disease risk in patients with abdominal obesity, the metabolic syndrome and type 2 diabetes / J. Despres // *Diabetes metabolismism*. - 2003. - Vol 29, N°4-C2 – P.653-661.
5. Huang N.L. Metformin inhibits TNF-alpha-induced I kappa B Kinase phosphorylation, I kappa B-alfa degradation and IL-6 production in endothelial cells through PI3K-dependent AMPK phosphorylation / N.L. Huang, S.H. Chiang, C.H. Hsveh [et al.] // *Int. J. Cardiol.* - 2009. - Vol.134. - N 2. - P. 169-175.
6. Henseler T. A comparison between BSA, PASI, PLASI and SAPASI as measures of disease severity and improvement by therapy in patients with psoriasis / T. Henseler, K. Schmitt-Rau // *Int J Dermatol.* - 2008. - №47(10). - P. 19-23.
7. Lund S.S. Impact of metformin versus repaglinide on non-glycaemin cardiovascular risk markers related to inflammation and endothelial dysfunction in non-ose patients with type 2 diabetes / S.S. Lund, L.Tarnow, C.D. Stehouwer [et al.] // *Eur. J. Endocrinol.* - 2008. - Vol.158. - N5. - P. 613-641.
8. Sabbat R. Immunopathogenesis of psoriasis / R. Sabbat, S. Philips, C. Hoflich // *Exp. Dermatol.* - 2007. - Vol. 16, №9. - P. 779-798.
9. Sommer D. Increased prevalence of the metabolic syndrome in patients with moderate to severe psoriasis / D.Sommer, M. Jenisch, M. Suchan // *Arch. Dermatol. Res.* - 2006. - Vol. 298. - № 7. - P. 321–328.
10. Späh F. Inflammation in atherosclerosis and psoriasis: common pathogenic mechanisms and the potential for an integrated treatment approach/ F. Späh // *Br. J. Dermatol.* - 2008. - Vol. 159. - Suppl 2. - P. 10-17.
1. Abe M. Clinical usefulness and patient satisfaction for treatment with low-dose cyclosporine administration in patients with moderate psoriasis vulgaris / M. Abe, H. Ishibuchi, T. Syuto [et al.] // *J Dermatol.* - 2007. - V. 34. - P. 290–293.
2. Augustin M. Co-morbidity and age-related prevalence of psoriasis: Analysis of health insurance data in Germany / M. Augustin, K. Reich, G. Glaeske [et al.] // *Acta Derm Venereol.* - 2010. - V. 90. - P. 147–151.
3. Bulcao C. Effects of simvastatin and metformin on inflammation and insulin resistance in individuals with mild metabolic syndrome / C. Bulcao, F.F. Ribeiro-Filho, A. Sañudo [et al.] // *Am J Cardiovasc Drugs*. - 2007. - № 7(3). - P. 219–24.
4. Despres J. Potential contribution of metformin to the management of cardiovascular disease risk in patients with abdominal obesity, the metabolic syndrome and type 2 diabetes / J. Despres // *Diabetes metabolismism*. - 2003. - Vol 29, N°4-C2 – P.653-661.
5. Huang N.L. Metformin inhibits TNF-alpha-induced I kappa B Kinase phosphorylation, I kappa B-alfa degradation and IL-6 production in endothelial cells through PI3K-dependent AMPK phosphorylation / N.L. Huang, S.H. Chiang, C.H. Hsveh [et al.] // *Int. J. Cardiol.* - 2009. - Vol.134. - N 2. - P. 169-175.
6. Henseler T. A comparison between BSA, PASI, PLASI and SAPASI as measures of disease severity and improvement by therapy in patients with psoriasis / T. Henseler, K. Schmitt-Rau // *Int J Dermatol.* - 2008. - №47(10). - P. 19-23.
7. Lund S.S. Impact of metformin versus repaglinide on non-glycaemin cardiovascular risk markers related to inflammation and endothelial dysfunction in non-ose patients with type 2 diabetes / S.S. Lund, L.Tarnow, C.D. Stehouwer [et al.] // *Eur. J. Endocrinol.* - 2008. - Vol.158. - N5. - P. 613-641.
8. Sabbat R. Immunopathogenesis of psoriasis / R. Sabbat, S. Philips, C. Hoflich // *Exp. Dermatol.* - 2007. - Vol. 16, №9. - P. 779-798.
9. Sommer D. Increased prevalence of the metabolic syndrome in patients with moderate to severe psoriasis / D.Sommer, M. Jenisch, M. Suchan // *Arch. Dermatol. Res.* - 2006. - Vol. 298. - № 7. - P. 321–328.
10. Späh F. Inflammation in atherosclerosis and psoriasis: common pathogenic mechanisms and the potential for an integrated treatment approach/ F. Späh // *Br. J. Dermatol.* - 2008. - Vol. 159. - Suppl 2. - P. 10-17.

References

Реферат

ВЛИЯНИЕ МЕТФОРМИНА ГИДРОХЛОРИД НА ПОКАЗАТЕЛИ СИСТЕМНОГО ВОСПАЛЕНИЯ У БОЛЬНЫХ ПСОРИАТИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ С СОПУТСТВУЮЩИМИ МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ
Емченко Я.А.

Ключевые слова: псориаз, метаболический синдром, системное воспаление, лечение.

В статье показана эффективность включения метформина гидрохлорид к стандартной терапии больных псориазом с сопутствующим метаболическим синдромом, определяющаяся по ключевым показателям системного воспаления.

Summary

EFFECT OF METFORMIN HYDROCHLORIDE ON INDICES OF SYSTEMIC INFLAMMATION IN PATIENTS WITH PSORIASIS AND CONCOMITANT METABOLIC SYNDROME

Yemchenko Ya.A.

Key words: psoriasis, metabolic syndrome, systemic inflammation, treatment.

The article shows the effectiveness of metformin hydrochloride as a part of standard therapy in patients with psoriasis and concomitant metabolic syndrome that was evaluated by the key indicators of systemic inflammation.

УДК 616.124.2-005.4-056.257-078:57.08:575.174.015.3

Кадикова О.І.

ВЗАЄМОЗВ'ЯЗОК СТРУКТУРНО-ФУНКЦІОНАЛЬНИХ ЗМІН ЛІВОГО ШЛУНОЧКА З РІЗНИМИ ГЕНОТИПАМИ ПОЛІМОРФІЗМУ Gln27Glu ГЕНА β_2 -АДРЕНОРЕЦЕПТОРІВ У ХВОРИХ НА ІШЕМІЧНУ ХВОРОБУ СЕРЦЯ Й ОЖИРІННЯ

Харківський національний медичний університет

У статті встановлено взаємозв'язок між структурно-функціональними показниками лівого шлуночка та різними генотипами поліморфізму Gln27Glu гена β_2 -адренорецепторів у хворих на ішемічну хворобу серця та ожиріння шляхом обстеження 222 хворих. Порівняння показників кардіогемодинаміки та дослідження діастолічної функції у хворих на ішемічну хворобу серця з супутнім ожирінням із різними генотипами поліморфізму Gln27Glu гена β_2 -адренорецепторів не виявило вірогідних відмінностей ($p > 0,05$). У ході дослідження не було встановлено зв'язку між структурно-функціональними змінами лівого шлуночка та різними генотипами поліморфізму Gln27Glu гена β_2 -адренорецепторів у хворих на ішемічну хворобу серця та ожиріння.

Ключові слова: ішемічна хвороба серця, ожиріння, поліморфізм Gln27Glu гена β_2 -адренорецепторів, кардіогемодинаміка.

Робота є частиною науково-дослідної роботи кафедри внутрішньої медицини №2 і клінічної імунології та алергології Харківського національного медичного університету МОЗ України «Нейрогуморальні ефекти у прогресуванні хронічної серцевої недостатності у хворих на артеріальну гіпертензію та ішемічну хворобу серця з дисфункцією нирок та анемічним синдромом» № державної реєстрації 0111U001395.

Вступ

Незважаючи на значні досягнення в лікуванні серцево-судинних захворювань, поширеність ішемічної хвороби серця (ІХС) не тільки не знижується, але й неухильно збільшується, зростання захворюваності нагадує неінфекційну епідемію [4].

Поліморфізм Gln27Glu гена β_2 -адренорецепторів розглядається деякими іноземними науковцями як один з вірогідних чинників ризику розвитку ІХС [3, 10].

Дослідження генетичного зв'язку продемонстрували причетність поліморфізмів β_2 -адренорецепторів до різних фенотипів хвороб: ожиріння та цукрового діабету 2 типу, метаболічного синдрому, артеріальної гіпертензії, інфаркту міокарда [2, 5–9, 11].

Дані щодо розподілу даного поліморфізму залишаються суперечливими, на сьогодні відсутні дані про наявність взаємозв'язків між генотипами Gln27Glu гена β_2 -адренорецепторів з показниками кардіогемодинаміки. У літературі згадується лише те, що носії Gln27Glu поліморфізму гена β_2 -адренорецепторів мали значне поліпшення фракції викиду (ФВ) лівого шлуночка (ЛШ) після ресинхронізуючої терапії в порівнянні з Gln27 гомозиготними пацієнтами [1]. Тому дана проблема потребує подальшого вивчення.

Мета дослідження

Мета дослідження – встановити взаємозв'язок між структурно-функціональними показниками лівого шлуночка та різними генотипами поліморфізму Gln27Glu гена β_2 -адренорецепторів у хворих на ішемічну хворобу серця й ожиріння.

Об'єкт і методи дослідження

Із метою дослідження проведено комплексне обстеження 222 хворих з ІХС та ожиріння, які

перебували на лікуванні в кардіологічному відділенні КЗОЗ Харківської міської клінічної лікарні №27, яка є базовим лікувальним закладом кафедри внутрішньої медицини №2 і клінічної імунології та алергології Харківського національного медичного університету МОЗ України. Всі хворі з ІХС були розподілені на три підгрупи залежно від генотипу поліморфізму Gln27Glu гена β_2 -адренорецепторів: перша підгрупа – хворі з C/C генотипом ($n=73$), друга підгрупа – пацієнти з C/G генотипом ($n=72$) і третя підгрупа – хворі з G/G генотипом ($n=77$). Контрольну групу склали 35 практично здорових людей. Групи були порівнянні за віком і статтю. У дослідження не включали хворих з важкою супутньою патологією органів дихання, травлення, нирок та осіб з онкологічними захворюваннями.

Діагноз встановлювався у відповідності з діючими наказами МОЗ України.

Усім хворим проводили загальноклінічні та інструментальні обстеження. Ехокардіографічні дослідження проводили за стандартною методикою Фейгенбаум Х. на ультразвуковому апараті RADMIR (Ultima PRO 30) (Харків, Україна). У М-режимі визначали наступні параметри ЛШ: кінцевий діастолічний розмір (КДР) (см), кінцевий систолічний розмір (КСР) (см), товщину задньої стінки (ТЗСЛШ) (см), товщину міжшлуночкової перетинки (ТМШП) (см). Кінцевий діастолічний об'єм (КДО) і систолічний об'єм (КСО) (мл) ЛШ розраховували за методом Simpson (1991), після чого обчислювали ФВ ЛШ (%). Масу міокарда ЛШ (ММЛШ) обчислювали за формулою R. Devereux і співавт.: $1,04 \times [(ТМШП + ТЗСЛШ + КДР)^3] - [КДР]^3 - 13,6$. Розрахунок відносної товщини стінки міокарда ЛШ (ВТСМЛШ) проводили за формулою: $ВТСМЛШ = (ТЗСМЛШ + ТМШП) / КДР$. Також визначали розмір ЛП (см) та аорти (см).

Діастолічна функція ЛШ (ДДЛШ) досліджувалася шляхом реєстрації доплерівського трансмі-

трального діастолічного потоку. Визначали максимальні швидкості раннього (Е) (см/с) і пізнього (А) (см/с) наповнення ЛШ, їх співвідношення (Е/А) (од), час ізоволюметричного розслаблення ЛШ (iVRT) (мс). Структуру діастолічного наповнення ЛШ класифікували відповідно до традиційних критеріїв (Алехин М.Н., Седов В.П., 1996). Псевдонормальний тип трансмітрального діастолічного потоку ідентифікували за допомогою проби Вальсальви.

Дослідження алельного поліморфізму Gln27Glu гена β_2 -адренорецепторів проводили методом полімеразної ланцюгової реакції з електрофоретичною детекцією результатів з використанням наборів реактивів «SNP-ЕКСПРЕС» виробництва ТОВ НВФ «Літех» (РФ). Виділення ДНК з цільної крові виконували за допомогою реагенту «ДНК-експрес-кров» виробництва ТОВ НВФ «Літех» (РФ) відповідно до інструкції. Правильність розподілу частот генотипів визначалася відповідністю рівноваги Харді-Вайнберга (p_i^2

+ 2 p_{ij} + p_j^2 = 1). Згідно Гельсінкської декларації всі пацієнти були поінформовані про проведення клінічного дослідження і дали згоду на визначення поліморфізму досліджуваного гена.

Отримані результати представлені у вигляді середнього значення \pm стандартне відхилення від середнього значення ($M \pm m$). Статистичну обробку даних здійснювали за допомогою пакета Statistica, версія 6,0. Оцінку відмінностей між групами при розподілі, близькому до нормально-го, проводили за допомогою критерію Пірсона. Статистично достовірними вважали відмінності при $p < 0,05$.

Результати досліджень та їх обговорення

Порівняння показників кардіогемодинаміки у хворих на ІХС із супутнім ожирінням із різними генотипами поліморфізму Gln27Glu гена β_2 -адренорецепторів не виявило вірогідних відмінностей (табл. 1).

Таблиця 1
Взаємозв'язок структурно-функціональних параметрів серця у хворих на ІХС із супутнім ожирінням із генотипами поліморфізму Gln27Glu гена β_2 -адренорецепторів ($M \pm m$)

Показники Ехо-КГ	Генотипи поліморфізму Gln27Glu гена β_2 -адренорецепторів			p
	C/C (n=73)	C/G (n=72)	G/G (n=77)	
Аорта, см	3,35 \pm 0,31	3,33 \pm 0,28	3,35 \pm 0,29	$p_{1-2} > 0,05$ $p_{1-3} > 0,05$ $p_{2-3} > 0,05$
ЛП, см	3,87 \pm 0,22	3,85 \pm 0,21	3,87 \pm 0,19	$p_{1-2} > 0,05$ $p_{1-3} > 0,05$ $p_{2-3} > 0,05$
ПП, см	4,12 \pm 0,25	4,10 \pm 0,34	4,09 \pm 0,32	$p_{1-2} > 0,05$ $p_{1-3} > 0,05$ $p_{2-3} > 0,05$
КДР, см	4,89 \pm 0,42	4,91 \pm 0,47	4,99 \pm 0,39	$p_{1-2} > 0,05$ $p_{1-3} > 0,05$ $p_{2-3} > 0,05$
КСР, см	3,78 \pm 0,37	3,81 \pm 0,44	3,89 \pm 0,46	$p_{1-2} > 0,05$ $p_{1-3} > 0,05$ $p_{2-3} > 0,05$
КДО, мл	176,36 \pm 28,1	172,15 \pm 27,4	178,19 \pm 29,6	$p_{1-2} > 0,05$ $p_{1-3} > 0,05$ $p_{2-3} > 0,05$
КСО, мл	78,6 \pm 10,4	77,9 \pm 10,2	79,1 \pm 10,5	$p_{1-2} > 0,05$ $p_{1-3} > 0,05$ $p_{2-3} > 0,05$
ТЗСЛШ, см	1,30 \pm 0,09	1,31 \pm 0,10	1,31 \pm 0,08	$p_{1-2} > 0,05$ $p_{1-3} > 0,05$ $p_{2-3} > 0,05$
ТМШП, см	1,29 \pm 0,10	1,29 \pm 0,11	1,30 \pm 0,08	$p_{1-2} > 0,05$ $p_{1-3} > 0,05$ $p_{2-3} > 0,05$
ММЛШ, г	264,7 \pm 49,9	265,8 \pm 50,2	269,7 \pm 50,3	$p_{1-2} > 0,05$ $p_{1-3} > 0,05$ $p_{2-3} > 0,05$
ВТС, см	0,52 \pm 0,06	0,51 \pm 0,08	0,53 \pm 0,07	$p_{1-2} > 0,05$ $p_{1-3} > 0,05$ $p_{2-3} > 0,05$
ФВ, %	50,33 \pm 7,8	49,56 \pm 8,9	48,32 \pm 8,4	$p_{1-2} > 0,05$ $p_{1-3} > 0,05$ $p_{2-3} > 0,05$

Дослідження діастолічної функції у хворих з ІХС та ожирінням у залежності від різних генотипів поліморфізму Gln27Glu гена β_2 -адренорецепторів показало відсутність чітких

закономірностей щодо особливостей змін діастолічної функції ЛШ в усіх включених до дослідження ($p > 0,05$) (табл. 2).

Таблиця 2
Зміни діастолічної функції міокарда ЛШ у хворих з ІХС й ожирінням у залежності від генотипів поліморфізму Gln27Glu гена β₂-адренорецепторів (M±m)

Підгрупи Показники	Генотипи поліморфізму Gln27Glu гена β ₂ -адренорецепторів			p
	C/C (n=73)	C/G (n=72)	G/G (n=77)	
Е, мм/с	64,15±2,2	64,08±2,3	64,44±2,6	p ₁₋₂ >0,05 p ₁₋₃ >0,05 p ₂₋₃ >0,05
А, мм/с	74,12±1,4	74,67±1,5	73,02±1,1	p ₁₋₂ >0,05 p ₁₋₃ >0,05 p ₂₋₃ >0,05
IVRT, мс	107,4±2,2	107,8±3,0	107,9±2,7	p ₁₋₂ >0,05 p ₁₋₃ >0,05 p ₂₋₃ >0,05
DT, мс	231,6±6,9	230,4±7,0	231,0±6,8	p ₁₋₂ >0,05 p ₁₋₃ >0,05 p ₂₋₃ >0,05
Е/А, од.	0,87±0,02	0,86±0,03	0,88±0,02	p ₁₋₂ >0,05 p ₁₋₃ >0,05 p ₂₋₃ >0,05

Отримані нами результати засвідчують відсутність впливу різних генотипів поліморфізму Gln27Glu гена β₂-адренорецепторів на прогресування ДДЛШ у хворих на ІХС й ожиріння.

Висновки

У ході дослідження не було встановлено зв'язку між структурно-функціональними змінами лівого шлуночка та різними генотипами поліморфізму Gln27Glu гена β₂-адренорецепторів у хворих на ішемічну хворобу серця й ожиріння.

Перспективи подальших досліджень

Надалі вважаємо за потрібне визначення терапевтичного впливу від застосування різних схем лікування у хворих на ішемічну хворобу серця та ожиріння з урахуванням генотипу поліморфізму Gln27Glu гена β₂-адренорецепторів на гемодинамічно-значущі структурно-функціональні зміни лівого шлуночка.

Література

1. Pezzali N. Adrenergic receptor gene polymorphism and left ventricular reverse remodelling after cardiac resynchronization therapy: preliminary results / N. Pezzali, A. Curnis, C. Specchia [et al.] // *Europace*. – 2013. – Vol. 15 (10). – P. 1475–1481.
2. Daghestani M. H. Arginine 16 glycine polymorphism in β₂-adrenergic receptor gene is associated with obesity, hyperlipidemia, hyperleptinemia, and insulin resistance in saudis / M. H. Daghestani, A. Warsy, A. N. Al-Odaib [et al.] // *International Journal of Endocrinology*. – 2012. – Vol. 2012. – P. 1–8.
3. Johnson J. A. Cardiovascular pharmacogenomics of adrenergic receptor signaling: clinical implications and future directions / J. A. Johnson, S. B. Liggett // *Clinical Pharmacology and Therapeutics*. – 2011. – Vol. 89 (3). – P. 366–378.
4. Wong N. D. Epidemiological studies of CHD and the evolution of preventive cardiology / Nathan D. Wong // *Nature Reviews Cardiology*. – 2014. – Vol. 11. – P. 276–289.
5. Kulminski A. M. Polymorphisms in the ACE and ADRB2 genes and risks of aging-associated phenotypes: the case of myocardial infarction / A. M. Kulminski, I. V. Culminskaya, S. V. Ukraintseva [et al.] // *Rejuvenation Research*. – 2010. – Vol. 13 (1). – P. 13–21.
6. Atia A. E. Preliminary study on association of β₂-adrenergic receptor polymorphism with hypertension in hypertensive subjects attending Balok Health Centre, Kuantan / A. E. Atia, K. Norsidah, A. Nor Zamzila [et al.] // *Medical Journal of Malaysia*. – 2012. – Vol. 67(1). – P. 25–30.
7. Masuo K. Relationships of adrenoceptor polymorphisms with obesity / K. Masuo, G. W. Lambert // *Journal of Obesity*. – 2011. – Vol. 2011. – P. 1–10.
8. Gjesing A. P. Studies of the associations between functional β₂-adrenergic receptor variants and obesity, hypertension and type 2

- diabetes in 7,808 white subjects / A. P. Gjesing, G. Andersen, K. S. Burgdorf [et al.] // *Diabetologia*. – 2007. – Vol. 50 (3). – P. 563–568.
9. Dallongeville J. The Gly16 right arrow Arg16 and Gln27 right arrow Glu27 polymorphisms of beta2-adrenergic receptor are associated with metabolic syndrome in men / J. Dallongeville, N. Helbecque, D. Cottel [et al.] // *Clin Endocrinol Metab*. – 2003. – Vol. 88. – P. 4862–4866.
10. Litojua A. A. Very important pharmacogene summary ADRB2 / A. A. Litojua, L. Gong, Q. L. Duan [et al.] // *Pharmacogenetics and Genomics*. – 2010. – Vol. 20 (1). – P. 64–69.
11. Iwamoto Y. β-Adrenergic receptor gene polymorphism is a genetic risk factor for cardiovascular disease: a cohort study with hypertensive patients / Y. Iwamoto, M. Ohishi, M. Yuan [et al.] // *Hypertension Research*. – 2011. – Vol. 34 (5). – P. 573–577.

References

1. Pezzali N. Adrenergic receptor gene polymorphism and left ventricular reverse remodelling after cardiac resynchronization therapy: preliminary results / N. Pezzali, A. Curnis, C. Specchia [et al.] // *Europace*. – 2013. – Vol. 15 (10). – P. 1475–1481.
2. Daghestani M. H. Arginine 16 glycine polymorphism in β₂-adrenergic receptor gene is associated with obesity, hyperlipidemia, hyperleptinemia, and insulin resistance in saudis / M. H. Daghestani, A. Warsy, A. N. Al-Odaib [et al.] // *International Journal of Endocrinology*. – 2012. – Vol. 2012. – P. 1–8.
3. Johnson J. A. Cardiovascular pharmacogenomics of adrenergic receptor signaling: clinical implications and future directions / J. A. Johnson, S. B. Liggett // *Clinical Pharmacology and Therapeutics*. – 2011. – Vol. 89 (3). – P. 366–378.
4. Wong N. D. Epidemiological studies of CHD and the evolution of preventive cardiology / Nathan D. Wong // *Nature Reviews Cardiology*. – 2014. – Vol. 11. – P. 276–289.
5. Kulminski A. M. Polymorphisms in the ACE and ADRB2 genes and risks of aging-associated phenotypes: the case of myocardial infarction / A. M. Kulminski, I. V. Culminskaya, S. V. Ukraintseva [et al.] // *Rejuvenation Research*. – 2010. – Vol. 13 (1). – P. 13–21.
6. Atia A. E. Preliminary study on association of β₂-adrenergic receptor polymorphism with hypertension in hypertensive subjects attending Balok Health Centre, Kuantan / A. E. Atia, K. Norsidah, A. Nor Zamzila [et al.] // *Medical Journal of Malaysia*. – 2012. – Vol. 67(1). – P. 25–30.
7. Masuo K. Relationships of adrenoceptor polymorphisms with obesity / K. Masuo, G. W. Lambert // *Journal of Obesity*. – 2011. – Vol. 2011. – P. 1–10.
8. Gjesing A. P. Studies of the associations between functional β₂-adrenergic receptor variants and obesity, hypertension and type 2 diabetes in 7,808 white subjects / A. P. Gjesing, G. Andersen, K. S. Burgdorf [et al.] // *Diabetologia*. – 2007. – Vol. 50 (3). – P. 563–568.
9. Dallongeville J. The Gly16 right arrow Arg16 and Gln27 right arrow Glu27 polymorphisms of beta2-adrenergic receptor are associated with metabolic syndrome in men / J. Dallongeville, N. Helbecque, D. Cottel [et al.] // *Clin Endocrinol Metab*. – 2003. – Vol. 88. – P. 4862–4866.
10. Litojua A. A. Very important pharmacogene summary ADRB2 / A. A. Litojua, L. Gong, Q. L. Duan [et al.] // *Pharmacogenetics and Genomics*. – 2010. – Vol. 20 (1). – P. 64–69.
11. Iwamoto Y. β-Adrenergic receptor gene polymorphism is a genetic risk factor for cardiovascular disease: a cohort study with hypertensive patients / Y. Iwamoto, M. Ohishi, M. Yuan [et al.] // *Hypertension Research*. – 2011. – Vol. 34 (5). – P. 573–577.

Реферат

ВЗАИМОСВЯЗЬ СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА С РАЗНЫМИ ГЕНОТИПАМИ ПОЛИМОРФИЗМА Gln27Glu ГЕНА β_2 -АДРЕНОРЕЦЕПТОРОВ У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА И ОЖИРЕНИЕМ

Кадыкова О.И.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, ожирение, полиморфизм Gln27Glu гена β_2 -адренорецепторов, кардиогемодинамика.

В статье установлена взаимосвязь между структурно-функциональными показателями левого желудочка и различными генотипами полиморфизма Gln27Glu гена β_2 -адренорецепторов у больных ишемической болезнью сердца и ожирением путем обследования 222 больных. Сравнение показателей кардиогемодинамики и исследование диастолической функции у больных ишемической болезнью сердца с сопутствующим ожирением с различными генотипами полиморфизма Gln27Glu гена β_2 -адренорецепторов не выявило достоверных различий ($p > 0,05$). В ходе исследования не было установлено связи между структурно-функциональными изменениями левого желудочка и различными генотипами полиморфизма Gln27Glu гена β_2 -адренорецепторов у больных с ишемической болезнью сердца и ожирением.

Summary

RELATIONSHIPS BETWEEN STRUCTURAL AND FUNCTIONAL CHANGES IN LEFT VENTRICLE WITH DIFFERENT PHENOTYPES OF Gln27Glu POLYMORPHISM IN β_2 -ADRENORECEPTOR GENE IN PATIENTS WITH CORONARY HEART DISEASE AND OBESITY

Kadykova O.

Key words: ischemic heart disease, obesity, Gln27Glu polymorphisms of β_2 -adrenergic receptor gene, cardiohaemodynamics.

The prevalence of coronary heart disease has been steadily increasing. One of the probable risk factors for coronary heart disease is Gln27Glu polymorphism of β_2 -adrenergic receptor gene. Today the data on this polymorphism prevalence remain controversial and there are no data on the relationship between Gln27Glu polymorphism types of β_2 -adrenoceptor gene and cardiohaemodynamic parameters. The literature demonstrates only that patients with Gln27Glu polymorphism of β_2 -adrenoceptor gene had significant improvement of the left ventricular ejection fraction after resynchronizing therapy compared with Gln27 homozygous persons. Therefore, this issue needs further studies.

The aim of the research was to estimate the relationships between left ventricular structural and functional parameters with different types of Gln27Glu polymorphism of β_2 -adrenoceptor gene in patients with coronary heart disease and obesity.

Materials and methods. We performed complex examination of 222 patients with ischemic heart disease and obesity who took the course of treatment at the cardiological department of the Kharkiv City Clinical Hospital №27 (clinical base of the Department of Internal Medicine №2 and Clinical Immunology and Allergology of Kharkiv National Medical University). All patients with ischemic heart disease were divided into three groups depending on Gln27Glu polymorphism types of β_2 -adrenoceptors gene: the first subgroup included patients with C/C genotype ($n=73$), the second subgroups included patients with C/G genotype ($n=72$) and the third one – patients with the G/G genotype ($n=77$). 35 healthy persons saved as the control group.

All the patients had general clinical and instrumental examination. Echocardiographic investigation was performed by the standard H. Feigenbaum method on RADMIR ultrasound machine. The statistical analysis of the results was carried out by using software program «Statistica» (StaSoftInc, USA). The values calculated were the mean, the standard deviation and the significance level by Pearson at $p < 0,05$.

Results and discussion. The comparison of cardiohaemodynamic parameters of patients with coronary heart disease and concomitant obesity with different types of Gln27Glu polymorphism of β_2 -adrenergic receptor gene showed no differences. The investigation of diastolic function of patients with coronary heart disease and obesity depending on the different types of Gln27Glu polymorphism of β_2 -adrenoceptor gene has not shown any consistent patterns either ($p > 0,05$).

Conclusions. The study showed no association between left ventricular structural and functional changes and different types of Gln27Glu polymorphism of β_2 -adrenoceptor gene in patients with coronary heart disease and obesity.

УДК616–053.31./ –056.2:616.23/24–007.17

Козакевич О.Б., Похилько В.І., Козакевич В. К., Гончарова Ю.О.

ФІЗИЧНИЙ РОЗВИТОК ПЕРЕДЧАСНО НАРОДЖЕНИХ ДІТЕЙ ІЗ БРОНХОЛЕГЕНЕВОЮ ДИСПЛАЗІЄЮ ТА ДЕТЕРМІНАНТИ, ЩО ЙОГО ВИЗНАЧАЮТЬ

ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія», м.Полтава, Україна

*Мета роботи. Вивчити фізичний розвиток передчасно народжених дітей з бронхолегеневою диспласією упродовж перших двох років життя та ідентифікувати фактори ризику. Матеріали та методи дослідження. Проведено когортне проспективне дослідження, в яке включено 33 дитини з бронхолегеневою диспласією (БЛД), виписані з лікувальних закладів Полтавської області упродовж 2010-2013 рр. Вивчено їх фізичний розвиток у 6,12,18 та 24 місяці життя. Досліджено частоту виявлення поліморфізму *GSTT1*, *GSTM1* та *GSTP1* генів. Результати. При оцінюванні фізичного розвитку дітей з БЛД за шкалами ВООЗ у 24 місяці хронологічного віку виявлено, що 36,9% немовлят мають вагу нижче за 10 перцентиль. Висновки. Не виявлено достовірного впливу генетичних факторів на розвиток передчасно народжених дітей з БЛД. Потрібні подальші дослідження на більшій когорті пацієнтів для пошуку клініко-генетичних факторів, які впливають на негативні віддалені наслідки у дітей з БЛД.*

Ключові слова: діти, недоношені, бронхолегенева диспласія, фізичний розвиток, *GSTT1*, *GSTM1*, *GSTP1* гени.

Вступ

У багатьох країнах на тлі демографічної кризи та погіршення репродуктивного і соматичного здоров'я населення спостерігається збільшення питомої ваги передчасних пологів [1,13]. В Україні приблизно 5% дітей народжуються передчасно, з гестаційним віком менше 37 тижнів, серед яких 1,5% — це діти з дуже низькою (ДНМТ) та екстремально низькою (ЕНМТ) масою тіла. Розвиток перинатальної медицини, подальше вдосконалення методів виходжування новонароджених, респіраторної підтримки та інтенсивної терапії, використання замісної сурфактантної терапії дозволили значно підвищити виживання таких дітей. Але перед неонатологами постали нові проблеми – збільшення хронічних захворювань перинатального періоду, серед яких вагоме місце за частотою та клінічною значущістю займає бронхолегенева диспласія (БЛД) [5,8,10,19].

Дані щодо фізичного розвитку дітей з БЛД є суперечливими. У проведених катемнестичних дослідженнях визначено, що діти, які страждали на БЛД, мають більший дефіцит маси тіла й зросту [11,17,18,20]. Але національних досліджень, присвячених вивченню фізичного розвитку у дітей з БЛД упродовж перших років життя недостатньо. Як відомо, усі біологічні процеси в організмі дитини, фізичне формування підкоряється послідовності нерівномірності росту і розвитку. Тому оцінка фізичного розвитку, як інтегральний показник адекватності харчування дитини, є невід'ємною складовою при обстеженні дитини, хворої на БЛД [7,9,12].

Нашими попередніми роботами доведено внесок поліморфізму генів сімейства глутатіон-S-трансфераз у розвиток БЛД [4,6] Так, виявлено достовірні асоціації між делеційним поліморфізмом *GSTM1* гену та розвитком БЛД; між де-

леційним поліморфізмом гену *GSTT1* та тривалістю ШВЛ, між однонуклеотидною заміною *GSTP1* гену в гомозиготному або гетерозиготному стані та розвитком пізніх інфекцій (після 7 доби життя дитини). Тому ми припустили, що поліморфізм зазначених генів може впливати на фізичний розвиток дітей з БЛД. У багатьох наукових роботах вказується про смертність, захворюваність, а також частоту несприятливих неврологічних наслідків у передчасно народжених дітей з БЛД, але в них відсутні дані про внесок клініко-генетичних факторів у виникнення негативних наслідків, зокрема, затримки фізичного розвитку [2,15].

Мета дослідження

Метою дослідження став аналіз фізичного розвитку передчасно народжених дітей з БЛД упродовж перших двох років життя та вивчення асоціацій між затримкою фізичного розвитку та низькою факторів ризику, включаючи поліморфізм GST генів.

Матеріали та методи дослідження

Із 49 немовлят, які виписані з лікувальних закладів Полтавської області з діагнозом БЛД упродовж 2010-2013 рр. 16 було виключено з наступних причин: вибуття за межі області (n=7), нерегулярне спостереження у центрі розвитку дитини Полтавської обласної дитячої клінічної лікарні дитини (n=8), летальний випадок (n=1). Таким чином, у групу дослідження увійшло 33 дитини, яким упродовж двох років оцінювали фізичний розвиток у 6, 12, 18 та 24 місяці хронологічного віку. Батьки усіх дітей дали згоду на дослідження.

Для оцінки фізичного розвитку здійснено антропометричні виміри за методикою згідно наказу Міністерства охорони здоров'я України від

20.03.2008 р. № 149 «Про затвердження клінічного Протоколу медичного догляду за здоровою дитиною віком до 3 років» [3]. Оцінка фізичного розвитку проводилася за центильними графіками для недоношених дітей (Fetal_infant Growth Chart for preterm infants, WHO, 2006) у віці 22–50 тижнів гестації. Надалі, упродовж 6 місяців - 2 років життя, антропометричні показники оцінювалися за допомогою графіків стандартних відхилень фізичного розвитку відповідно до рекомендацій ВБ – ВООЗ.

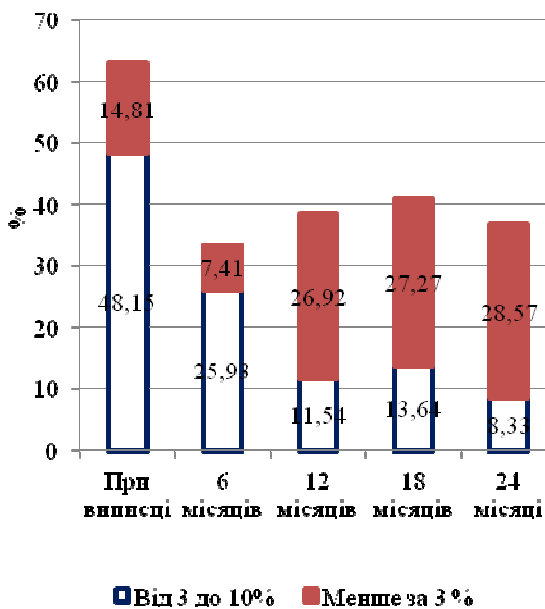
Аналіз делеційного поліморфізму генів *GSTT1*, *GSTM1* проводили з використанням мультиплексної полімеразної ланцюгової реакції. Для визначення поліморфних варіантів *A313G* 5 екзону гена *GSTP1* також проводили полімеразну ланцюгову реакцію з подальшим рестрикційним аналізом продуктів реакції ампліфікації. Детекцію продуктів полімеразної ланцюгової реакції та рестрикційного аналізу проводили в агарозному гелі. Ампліфікацію виділеної ДНК проводили в реакційній суміші за M. Arand [14]. Ампліфіковані фрагменти розподіляли з використанням горизонтального електрофорезу в 1,5 % агарозному гелі із забарвленням бромистим етидієм.

Проаналізовано 8 кандидатів прогностичних змінних, можливо, пов'язаних з затримкою фізи-

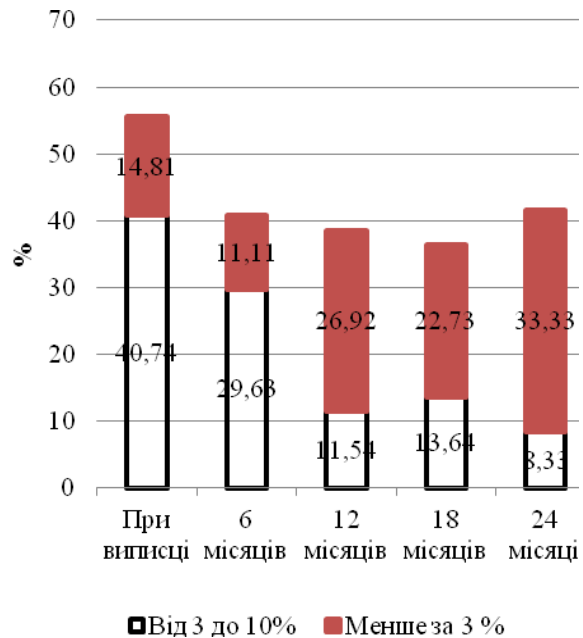
чного розвитку (маса при народженні, гестаційний вік, забезпечення калоріями на 28 добу життя, забезпечення білком на 28 добу життя, тривалість ШВЛ, гемоглобін нижче за рівень 90 г/л на 28 добу життя, епізоди гіпоглікемії та чоловіча стать). За допомогою простого логістичного регресійного аналізу розрахували шанси дитини з БЛД мати затримку фізичного розвитку при наявності у неї поліморфізму *GST* генів та вищевикладених клінічних факторів ризику. Статистичний аналіз проводили з використанням програми STATA версії 11 для Windows (StataCorp, Texas, США). Відношення шансів (ОШ) з 95% довірчими інтервалами (ДІ) були використані для ідентифікації факторів ризику. Порівняння відносних або виражених у відсотках величин здійснювалося за допомогою критерію χ^2 (хі-квадрат). Значення $p < 0,05$ вважали статистично значущими.

Результати дослідження та їх обговорення.

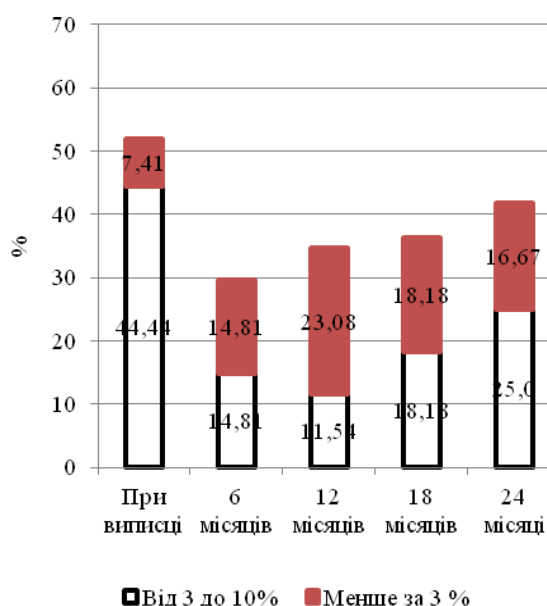
Аналіз маси тіла у дітей упродовж катамnestичного спостереження засвідчив, що при виписці 14,81% (n=8) дітей мали вагу нижчу за 3-ю перцентиль, а 48,15% (n=13) дітей – в межах від 3% до 10% (рис.1).



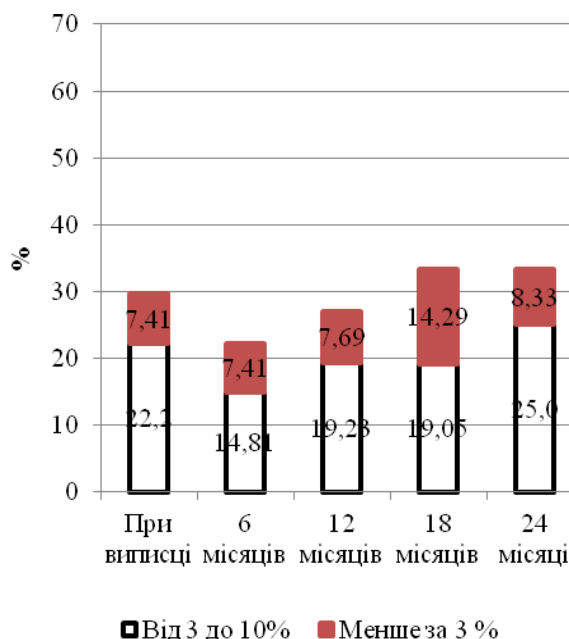
Вага



Зріст



Окружність грудної клітки



Окружність голови

Рис.1 Частки дітей, які мали показники фізичного розвитку нижче за 10 перцентиль у різні вікові періоди

У 6 місяців життя кількість дітей, у яких маса була нижчою за 3 перцентилі, дещо зменшилась, але це зниження не мало достовірного значення ($p=0,3336$). У 12 місяців життя, порівняно з 6 місяцями, виявлено збільшення частоти дітей, які мали масу менше за 3%, але ці зміни були на межі статистичної значущості ($p=0,076$). У 18 і в 24 місяців життя кількість дітей з масою менше за 3 перцентиль була майже однаковою. Зазначені результати свідчать, що у термін від 6 до 12 місяців життя, коли у дітей розпочинається введення продуктів додаткового харчування, і, можливо, їх їжа стає менш калорійною, відбувається недостатня прибавка в масі й діти переходять до групи з відставанням маси більше за -2д.

Згідно рекомендації ВООЗ визначальним критерієм для оцінки фізичного розвитку дитини є оцінювання зросту дитини. За нашими даними 14,81% дітей виписуються з показником зросту, який знаходиться нижче за 3 перцентиль та 40,74% – у межах між 3 та 10 перцентиліями. У 6 місяців календарного віку кількість дітей з такою затримкою зросту дещо зменшується (див. рис.1). Але в 12 місяців життя кількість дітей із зростом нижчим за 3 перцентилі дещо збільшується й досягає 26,92% ($p=0,1445$). У наступні вікові періоди їх кількість залишається майже незмінною.

Подібні тенденції змін відмічено і при оцінці окружності грудної клітки у дітей з БЛД упродовж 2 років життя. Зокрема, 7,41% дітей виписуються з окружністю грудної клітки, яка знаходиться нижче за 3 перцентиль та 44,44% - у межах від 3 до 10 перцентилі. У 6 місяців життя також відмі-

чено зниження відсотку дітей, у яких ОГК знаходиться нижче за 10%.

Дещо менше дітей (29,61%) виписується з окружністю голови, яка є меншою за 10%. Слід відмітити, що частки дітей, у яких окружність голови менше за 3 перцентиль та частки дітей, у яких окружність голови менше за 10 перцентиль упродовж перших 2 років життя, залишаються сталими.

Таким чином, можна зробити висновок, що діти з БЛД, які виписуються з лікувальних закладів у майже 50% випадків мають затримку фізичного розвитку. У подальшому в 6 місяців кількість таких дітей дещо зменшується, але це зменшення не має статистичної значущості ($p>0,05$), у інші вікові періоди ці пропорції залишаються незмінними. На нашу думку, це може свідчити про неадекватне харчування дітей упродовж першого року життя, про можливу відсутність розрахунку лікарями первинної ланки енергетичного та білкового забезпечення, яке повинна отримувати дитина. Дані зміни фізичного розвитку у дітей із БЛД не суперечать відомим літературним даним щодо повільного збільшення показників фізичного розвитку у зазначеного контингенту немовлят [11,20].

Безперечно, однією з причин затримки фізичного розвитку у дітей є їх неадекватне харчування. Як свідчать результати дослідження, представлені на рис.2, з лікувальних закладів виписується 70,37% дітей на грудному вигодовуванні та 3,7% на штучному вигодовуванні, проте в 6 місяців лише 18,52% дітей ($p=0,000$) продовжують отримувати тільки грудне молоко та 7,69% дітей – грудне молоко з додаванням суміші. У 12

місяців життя 23,08% дітей отримували коров'яче молоко, 57,69% - суміш, 11,54% – грудне молоко та 7,69% – грудне молоко з додаванням суміші. На нашу думку, саме зниження відсотку

дітей, які вигодовуються виключно грудним молоком до 6 місяців життя, сприяє затримці росту дітей.

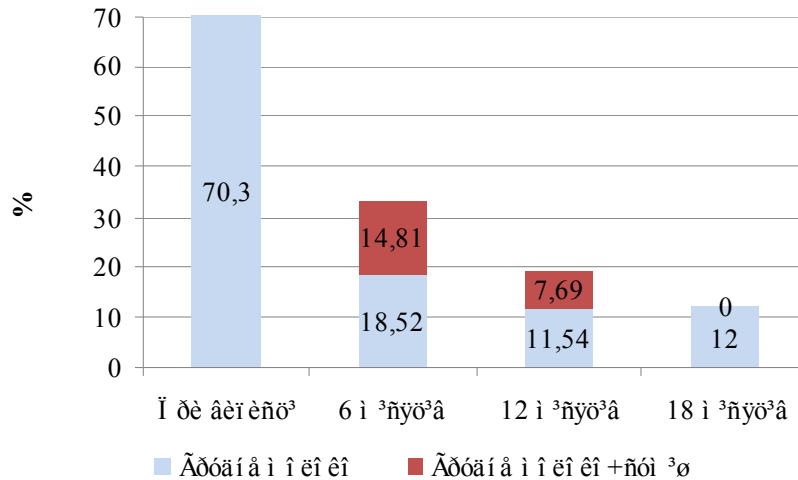


Рис. 2 Частки дітей, які отримували грудне молоко в різні вікові періоди

Для з'ясування ролі окремих чинників, які можуть потенційно впливати на затримку росту в передчасно народжених дітей з БЛД, був проведений логістичний регресійний аналіз. Незалежною перемінною обрано затримку росту в 12 місяців, а залежними постійними перемінними – маса та гестаційний вік при народженні, добовий

об'єм рідини на 28 добу життя, енергетичне забезпечення на 28 добу життя; забезпечення білком на 28 добу життя, тривалість ШВЛ та залежними діхотомічними перемінними – чоловіча стать, гемоглобін нижче за 90 г/л на 28 добу життя, епізоди гіпоглікемії (табл.1).

Таблиця 1
Зв'язок між затримкою росту дітей у віці 12 місяців та окремими клінічними прогностичними змінними

Залежні перемінні	ВШ	95% ДІ	P
Маса при народженні (г)	0,995	0,991-1,000	0,079
Гестаційний вік (тижні)	1,166	0,560-2,429	0,681
Добовий об'єм рідини на 28 добу життя (мл/кг/добу)	0,962	0,870-1,06	0,455
Забезпечення калоріями на 28 добу життя(ккал/кг)	1,073	0,901-1,278	0,423
Забезпечення білком на 28 добу життя (г/кг/добу)	0,123	0,001-18,742	0,414
Тривалість ШВЛ (діб)	1,012	0,884-1,160	0,855
Гемоглобін нижче за рівень 90 г/л на 28 добу життя (так/ні)	4,068	0,015-1092,1	0,623
Епізоди гіпоглікемії (так/ні)	5,736	0,313-105,06	0,239
Чоловіча стать (так/ні)	6,812	0,288-160,82	0,234

Результати аналізу засвідчили відсутність впливу на затримку фізичного розвитку в передчасно народжених дітей з БЛД демографічних показників (маси, довжини тіла при народженні, статі), особливостей лікування на етапі ВІТН і постнатального догляду (тривалість ШВЛ, рівень забезпечення рідиною, калоріями та білком) і порушення толерантності глюкози (епізоди гіпоглікемії). Ми вважаємо, що однією з основних причин затримки фізичного розвитку передчасно народжених дітей з БЛД є недостатнє спостереження за дитиною на дільниці та відсутність розрахунків забезпечення дітей білками та калоріями.

Зважаючи на отримані дані та для з'ясування ролі генетичної детермінанти у затримці фізичного розвитку дітей, ми вивчили асоціації між поліморфізмом генів сімейства глутатіон-S-трансфераз та затримкою маси і росту в дітей 12 місячного віку. Результати дослідження засвідчили відсутність достовірного зв'язку між делеційним поліморфізмом гену *GSTT1* або гену *GSTM1* та затримкою росту або маси нижче за 3%; між однонуклеотидною заміною в гетеро- або гомозиготному стані гену *GSTP1* та затримкою росту або маси нижче за 3% у передчасно народжених дітей з БЛД у 12 місяців життя (табл.2).

Таблиця 2
Асоціації між затримкою маси і росту в передчасно народжених дітей 12-місячного віку з БЛД та поліморфізмом GST генів, (ВШ; 95%ДІ)

	GSTT1 «-»	P	GSTM1 «-»	P	GSTP1 AG+GG	P
Маса менше за 3 перцентиль (так/ні)	2,16 0,280-16,76	0,489	0,65 0,09- 4,49	0,56	4,0 0,54-29,17	0,294
Зріст менше за 3 перцентиль (так/ні)	1,444 0,219-9,49	0,607	0,52 0,08-3,41	0,614	5 0,72-34,72	0,065

Ми відмічаємо малу вибірку пацієнтів, які були включені в дослідження, тому вважаємо, що потрібні подальші дослідження на більшій когорті передчасно народжених дітей з БЛД.

Висновки

1. При оцінюванні фізичного розвитку дітей з БЛД за шкалами ВООЗ у 24 місяці хронологічного віку виявлено, що вагу нижче за 10 перцентиль мають 36,9% немовлят, зріст та окружність грудної клітки нижче за 10 перцентиль - 41,7% немовлят, окружність голови нижче за 10 перцентиль - 33,3% немовлят. Вищезазначене може свідчити про неадекватне харчування дітей упродовж першого року життя, можливо, внаслідок відсутності розрахунку лікарями первинної ланки енергетичного та білкового забезпечення немовлят з БЛД. Лікувальні технології, що застосовуються під час лікування та виходжування дітей у стаціонарах після народження, не асоціюються з затримкою фізичного розвитку немовлят з БЛД в один рік життя.

2. Харчування у немовлят з БЛД на першому році життя є неадекватним; так як з лікувальних закладів виключно на грудному вигодовуванні виписується 70,4% дітей, а в 6 місяців продовжують вигодовуватись тільки грудним молоком лише 18,5% дітей ($p < 0,001$).

3. Поліморфізм генів сімейства глутатіон-S-трансфераз не асоціюється з порушенням фізичного розвитку дітей з БЛД упродовж перших двох років життя.

Перспективи подальших досліджень.

Подальші дослідження будуть спрямовані на:
а) виявлення специфічних генів-кандидатів, які беруть участь у патофізіологічних механізмах розвитку БЛД та її негативних наслідках, зокрема, розвитку порушень у фізичному розвитку; б) розробку нових підходів до оцінки ризику розвитку порушень фізичного розвитку передчасно народжених дітей з ДММТ та індивідуалізованого підходу до їх профілактики та лікування.

Література

1. Безкаравайний Б.А. Особенности кардиореспираторной адаптации у маловесных детей в неонатальном периоде / Б.А. Безкаравайный, Г.А. Соловьева // 3 турботою про дитину. — 2012. — № 4. — С. 14—17.
2. Горovenko Н.Г. Визначення генетичної детермінанти у розвитку перинатальної асфіксії новонароджених / Н. Г. Горovenko, Т. К. Знаменська, В. І. Похилько [та ін.] // Перинатологія і педіатрія. — 2009. — № 4 (40). — С. 37—40.
3. Клінічний протокол медичного догляду за здоровою дитиною віком до 3 років: Наказ МОЗ України №149 від 23.03.2008 // Офіційний вісник України. — 2008. — 67с.
4. Ковалева Е.М. Оценка влияния факторов риска полиморфизма GST-генов на развитие бронхолегочной дисплазии у преждевременно рожденных детей / Е.М.Ковалева, Н.Г. Горovenko, В.И.Похилько [и др.] // GMN: Медицинские грузинские новости. — 2014. — №9 (234). — С. 105-112.
5. Ковальова О.М. Асоціації між бронхолегеневою дисплазією та позитивною культурою крові у передчасно народжених дітей упродовж неонатального періоду / О.М.Ковальова, Н.Г.Горovenko, Ю.І.Чернявська, Ю.О.Гончарова // Актуальні проблеми сучасної медицини. — 2014. — Т.14, № 1(45). — С. 68-71.
6. Ковальова О.М. Дослідження асоціації поліморфізму генів сімейства глутатіон-S-трансфераз: *GSTM1*, *GSTT1*, *GSTP1* з розвитком бронхолегеневої дисплазії та потребою в респіраторній

- підтримці / О.М.Ковальова, В.І.Похилько, Ю.О. Гончарова // Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. — 2014. — Т.4, № 2(12). — С. 50-57.
7. Конь И. Я. Рациональное питание в сохранении здоровья / И. Я. Конь // Физиология роста и развития детей подростков. / под ред. А. А. Баранова, Л. А. Щеплягиной. — М., 2000. — С. 515—545.
8. Овсянников Д. Ю. Система оказания медицинской помощи детям, страдающим бронхолегочной дисплазией / Д. Ю. Овсянников. Руководство для практикующих врачей. — М., 2010. — 151 с.
9. Похилько В. І. Особливості розвитку та стан здоров'я в ранньому віці дітей, що народилися з малою масою тіла / В. І. Похилько, С. М. Цвіренко, Г.М. Траверсе // Современная педиатрия. — 2011. — № 2 (36). — С. 96—98.
10. Сенаторова А.С. Бронхолегочная дисплазия у детей / А. С. Сенаторова, О. Л. Логвинова, Л. Н. Черненко, Г. Р.Муратов // Здоров'я України. — 2011. — № 1 (16).—С.36—38.
11. Сенаторова Г.С. Особливості фізичного розвитку та нутритивного статусу дітей із бронхолегеневою дисплазією / Г.С. Сенаторова, Л.М. Черненко, А.Ф. Шипко, О.М. Пушкар, Н.В. Башкірова. // Современная педиатрия. — 2014. - № 4(60). — С.95-99.
12. Хіменко Т.М. Динаміка показників фізичного розвитку в передчасно народжених дітей на першому році життя / Т.М. Хіменко, В.Є. Михайленко, А.О. Адаховська // Перинатологія і педіатрія. 2014. — № 4 (60). — С. 45—48.
13. Шунько Є.Є. Шляхи розвитку неонатології України у XXI столітті — впровадження світових стандартів надання медичної допомоги глибоко недоношеним дітям та їх подальша медико_соціальна реабілітація / Є. Є. Шунько, О. Т. Лакша, О. О. Белова [та ін.] // Современная педиатрия. — 2011. — № 1 (29). — С. 10—12.
14. Arand M. A Multiplex Polymerase Chain Reaction Protocol for the Simultaneous Analysis of the Glutathione S-Transferase *GSTM1* and *GSTT1* Polymorphisms / M. Arand, R. Muhlbauer, J. Hengstler [et al.] // Analytical Biochemistry. - 1996. - № 236. - P. 184-186.
15. Vohr B. R. Center differences and outcomes of very low birthweight, Betty R. Vohr , L.L.Wright, A.M.Dusick [et al.] // Pediatrics. — 2004. — Vol. 113, №4. — P. 781—789.
16. Islam T. Glutathione-S-transferase *GSTP1*, *GSTM1*, exercise, ozone and asthma incidence in school children / T. Islam, K. Berhane, R. McConnell [et al.] // Thorax. — 2009. Vol. 64, № 3. — P. 197—202.
17. Northway Jr. W. Late pulmonary sequelae of bronchopulmonary dysplasia / Jr. W. Northway, R. B. Moss, K. B. Carlisle [et al.] // N. Engl. J. Med. — 1990. — Vol. 323, № 26. — P. 1793—1799.
18. Northway W.H. Jr. Bronchopulmonary dysplasia: then and now / W. H. Jr. Northway // Arch. Dis. Child. — 1990. — Vol. 65, № 10. Spec No. — P. 1076—1081.
19. Saadat M. Genetic polymorphism of glutathione S-transferase *T1*, *M1* and asthma, a meta-analysis of the literature / M. Saadat, M. Ansari-Lari // Pak. J. Biol. Sci. — 2007. — Vol. 10, №23. — P. 4183—4189.
20. Vohr B. R. Center differences and outcomes of very low birthweight / B. R. Vohr, L.L. Wright, A.M. Dusick // Pediatrics —2004. —Vol. 113, №4.— P. 781—788.

References

1. Bezkaravajnyj B.A. Osobennosti kardiorespiratornoj adaptacii u malovesnyh detej v neonatal'nom periode / B.A. Bezkaravajnyj, G.A. Solov'eva // 3 turbotoju pro ditinu. — 2012. — № 4. — С. 14—17.
2. Gorovenko N.G. Vznachennja genetichnoi determinanti u rozvitku perinatal'noi asfiksii novonarozhdenih / N. G. Gorovenko, T. K. Znamens'ka, V. I. Pohil'ko [ta in.] // Perinatologija i pediatrija. — 2009. — № 4 (40). — С. 37—40.
3. Klinichnij protokol medichnogo dogljadu za zdorovoju ditinoju vikom do 3 rokiv: Nakaz MOZ Ukraini №149 vid 23.03.2008 // Oficijnij visnik Ukraini. — 2008. — 67s.
4. Kovaleva E.M. Ocenka vlijanija faktorov riska polimorfizma GST-genov na razvitie bronholegocnoj displazii u prezhdevremenno rozhdenih detej / E.M.Kovaleva, N.G. Gorovenko, V.I.Pohil'ko [i dr.] // GMN: Medicinskie gruzinskie novosti. — 2014. — №9 (234). — С. 105-112.
5. Koval'ova O.M. Asociacii mizh bronholegenevoju displazieju ta pozitivnoju kulturoju krovi u peredchasno narodzenih ditej uprodovzh neonatal'nogo periodu / O.M.Koval'ova, N.G.Gorovenko, Ju.I.Chernjav's'ka, Ju.O.Goncharova // Aktual'ni problemi sучasnoї medicini. — 2014. — Т.14, № 1(45). — С. 68-71.
6. Koval'ova O.M. Doslidzhennja asociacii polimorfizmu geniv simejstva glutatjon-S-transferaz: *GSTM1*, *GSTT1*, *GSTP1* z rozvitkom bronholegenevoї displazii ta potreboju v respiratornij pidtrimci / O.M.Koval'ova, V.I. Pohil'ko, Ju.O. Goncharova // Neonatologija, hirurgija ta perinatal'na medicina. — 2014. — Т.4, № 2(12). — С. 50-57.
7. Kon' I. Ja. Racional'noe pitanie v sohranenii zdorov'ja / I. Ja. Kon' // Fiziologija rosta i razvitija detej podrostkov. / pod red. A. A. Baranova, L. A. Shhepljaginoj. — М., 2000. — С. 515—545.

8. Ovsjannikov D. Ju. Sistema okazanja medicinskoj pomoshhi detjam, stradajushhim bronholegochnoj displaziej / D. Ju. Ovsjannikov. Rukovodstvo dlja praktikujushhih vrachej. — M., 2010. — 151 s.
9. Pohil'ko V. I. Osoblivosti rozvitku ta stan zdorov'ja v rann'omu vici ditej, shho narodilisja z maloju masoju tila / V. I. Pohil'ko, S. M. Cvirenko, G.M. Traverse // *Sovremennaja pediatrija*. — 2011. — № 2 (36). — S. 96—98.
10. Senatorova A.S. Bronholegochnaja displazija u detej / A. S. Senatorova, O. L. Logvinova, L. N. Chernenko, G. R. Muratov // *Zdorov'ja Ukraïni*. — 2011. — № 1 (16).—S.36—38.
11. Senatorova G.S. Osoblivosti fizichnogo rozvitku ta nutritivnogo statusu ditej iz bronholegenevoju displaziju / G.S. Senatorova, L.M. Chernenko, A.F. Shipko, O.M. Pushkar, N.V. Bashkirova. // *Sovremennaja pediatrija*. — 2014. - № 4(60). — S.95-99.
12. Himenko T.M. Dinamika pokaznikov fizichnogo rozvitku vperedchasno narodzhenih ditej na pershomu roci zhittja / T.M. Himenko, V.E. Mihajlenko, A.O. Adahov's'ka // *Perinatologija i pediatrija*. 2014. — № 4 (60). — S. 45—48.
13. Shun'ko Є.Є. Shljahi rozvitku neonatologii Ukraïni u XXI stolitti — vprovadzhennja svitovih standartiv nadannja medicinoï dopomogi gliboko nedonoshenim ditjam ta ih podal'sha mediko social'na reabilitacija / Є. Є. Shun'ko, O. T. Laksha, O. O. Belova [ta in.] // *Sovremennaja pediatrija*. — 2011. — № 1 (29). — S. 10—12.
14. Arand M. A Multiplex Polymerase Chain Reaction Protocol for the Simultaneous Analysis of the Glutathione S-Transferase GSTM1 and GSTT1 Polymorphisms / M. Arand, R. Muhlbauer, J. Hengstler [et al.] // *Analytical Biochemistry*. - 1996. - № 236. - P.184-186.
15. Vohr B. R. Center differences and outcomes of very low birthweight, Betty R. Vohr , L.L.Wright, A.M.Dusick [et al.] // *Pediatrics*. — 2004. — Vol. 113, №4. — P. 781—789.
16. Islam T. Glutathione-S-transferase GSTP1, GSTM1, exercise, ozone and asthma incidence in school children / T. Islam, K. Berhane, R. McConnell [et al.] // *Thorax*.— 2009. Vol. 64, № 3. — P. 197—202.
17. Northway Jr. W. Late pulmonary sequelae of bronchopulmonary dysplasia / Jr. W. Northway, R. B. Moss, K. B. Carlisle [et al.] // *N. Engl. J. Med.* — 1990. — Vol. 323, № 26. — P. 1793—1799.
18. Northway W.H. Jr. Bronchopulmonary dysplasia: then and now / W. H. Jr. Northway // *Arch. Dis. Child.* — 1990. — Vol. 65, № 10. Spec No. — P. 1076—1081.
19. Saadat M. Genetic polymorphism of glutathione S-transferase T1, M1 and asthma, a meta-analysis of the literature / M. Saadat, M. Ansari-Lari // *Pak. J. Biol. Sci.* — 2007. — Vol. 10, №23. — P. 4183—4189.
20. Vohr B. R. Center differences and outcomes of very low birthweight / B. R. Vohr, L.L. Wright, A.M. Dusick // *Pediatrics* —2004. —Vol. 113, №4.— P. 781—788.

Реферат

ФИЗИЧЕСКОЕ РАЗВИТИЕ ПРЕЖДЕВРЕМЕННО РОЖДЕННЫХ ДЕТЕЙ С БРОНХОЛЕГОЧНОЙ ДИСПЛАЗИЕЙ И ДЕТЕРМИНАНТЫ, КОТОРЫЕ ЕГО ОПРЕДЕЛЯЮТ

Козакевич Е.Б., Похилько В.И., Козакевич В.К., Гончарова Ю.А.

Ключевые слова: дети недоношенные, бронхолегочная дисплазия, физическое развитие, *GSTT1*, *GSTM1*, *GSTP1* гены.

Цель работы. Изучить физическое развитие недоношенных детей с БЛД в течение первых двух лет жизни и идентифицировать факторы риска. Материалы и методы исследования. Проведено когортное проспективное исследование, в которое включены 33 ребенка с БЛД, выписанные из лечебных учреждений Полтавской области в течение 2010-2013 гг. Изучены их физическое развитие в 6, 12, 18 и 24 месяца жизни. Исследована частота выявления полиморфизма *GSTT1*, *GSTM1* и *GSTP1* генов. Результаты. При оценке физического развития детей с БЛД по шкалам ВОЗ в 24 месяца хронологического возраста выявлено, что 36,9% младенцев имеют массу тела ниже 10 перцентиль. Выводы. Не выявлено существенного влияния генетических факторов на развитие недоношенных детей с БЛД. Требуется дальнейшие исследования на большей когорте пациентов для поиска клинико-генетических факторов, влияющих на негативные отдаленные исходы у детей с БЛД.

Summary

PHYSICAL DEVELOPMENT OF PREMATURE INFANTS WITH BRONCHOPULMONARY DYSPLASIA AND DETERMINANTS THAT PREDISPOSE TO THIS CONDITION

Kozakevich O.B., Pokhylko V.I., Kozakevich V.K., Goncharova Yu.A.

Key words: morbidity, bronchopulmonary dysplasia, physical development, *GSTT1*, *GSTM1*, *GSTR1* genes.

The purpose of the present paper was to study the morbidity and the development of premature infants with BPD in the first two years of life. Materials and methods. A cohort prospective study included 33 children with BPD who were discharged from Poltava children hospitals during 2010-2013. Their physical development at the intervals of 6, 12, 18 and 24 months of life were studied. The rate of polymorphism *GSTT1*, *GSTM1* and *GSTR1* genes detection was also considered. Results. In the 24 months chronological age revealed that 36.9% of infants have a weight below the 10th percentile. Conclusions. There was no significant effect produced by genetic factors on the development of premature infants with BPD. Further studies on larger cohort of patients are needed to find clinical and genetic factors that influence on adverse developmental and clinical outcomes in children with BPD.

УДК 616.1:618.173

Колеснікова О.В., Яресько М.В.

ВПЛИВ ФАКТОРІВ СЕРЦЕВО-СУДИННОГО РИЗИКУ НА ПЕРЕБІГ ПЕРИМЕНОПАУЗАЛЬНОГО ПЕРІОДУ У ЖІНОК

ДУ «Національний інститут терапії ім. Л.Т. Малої НАМН України», м. Харків

Метою дослідження було встановлення впливу факторів серцево-судинного ризику на структурно-функціональні характеристики міокарда у жінок в перименопаузі. Обстежено 114 жінок з ГХ II стадії, 1-2 ступеня і ожирінням I-II ст., вік яких становив від 45 до 60 років, які в залежності від менопаузального статусу були розділені на групи. 1 групу склали 45 жінок в перименопаузі, 2 групу склали 49 жінок в менопаузі, період якої не перевищував 3 роки, в 3 групу контролю увійшло 20 практично здорових жінок порівняних за віком. Оцінювали показники антропометричних даних, ліпідограми, ЕхоКГ ознак, рівень VEGF в сироватці крові. Спостерігалися достовірні відмінності показників загального холестерину, ЛПНЩ, ЛПВПЩ та рівня глюкози в 1 (перименопауза) та 2 (менопауза) групі. У 1 групі пацієнток були виявлені достовірні відмінності показників КДР, КСР і ФВ залежно від ІМТ, в 2 групі ці відмінності були виявлені в показниках КСР та ФВ. Показано, що зміни метаболічних показників у жінок ведуть до структурно-функціональної перебудови міокарду, особливо при наявності ожиріння та гіперглікемії. Визначено, що фактор VEGF впливає на показник ХС ЛПВПЩ як в перименопаузальний ($p=0,026$), так і в ранній менопаузальний ($p=0,032$) періоди, що дає підстави розглядати VEGF як додатковий фактор ризику серцево-судинних захворювань у цих жінок.

Ключові слова: перименопауза, фактори ризику, гіпертонічна хвороба, ожиріння, VEGF.

Дослідження проводилось в рамках НДР відділу комплексного зниження ризику хронічних неінфекційних захворювань ДУ «Національний інститут терапії ім. Л.Т. Малої НАМН України», № державної реєстрації 0113U001140.

Вступ

В останні роки відзначається прогресуюче збільшення середньої тривалості життя в жіночій популяції. У жінок в молодому віці ризик розвитку серцево-судинних захворювань (ССЗ) нижче, ніж у чоловіків відповідних вікових груп, але після настання менопаузи таке розходження зрівнюється, і жінки, у яких не проводилась попередня корекція факторів ризику (ФР), стають вразливими для розвитку ССЗ [1]. В багатьох дослідженнях наголошується, що менопауза є самостійним фактором ризику ССЗ. Але найбільш використовувана шкала ССР SCORE не розглядає менопаузу як окремий ФР. В ній враховується тільки вплив віку на розвиток ССЗ. Особливе значення мають такі моменти як час, що минув після настання менопаузи, і її природа [3].

До традиційних ФР відносяться: підвищення рівня загального холестерину, ЛПНЩ, ТГ, ожиріння, куріння, АГ, СД і ін. Безумовно, найбільш високий ризик розвитку ССЗ спостерігається у пацієнток з поєднанням декількох факторів [1]. Відомо, що у жінок в менопаузі відбувається збільшення маси тіла, починаючи з перших років після настання менопаузи; до того ж, перерозподіл жирової тканини змінюється від гіноїдного до андроїдного типу. Великий вміст вісцеральної жирової тканини в значній мірі пов'язаний з розвитком артеріальної гіпертензії і цілого ряду інших метаболічних факторів ризику ССЗ. Дані Фремінгемського дослідження свідчать, що зі збільшенням маси тіла значно збільшується поширеність АГ в різних вікових групах у осіб обох статей [1, 4, 6, 8]. Одним з проявів гормонально обумовлених змін в судинах є зростання частоти АГ у жінок в постменопаузальному періоді.

В патогенезі АГ та інших ССЗ пролягають процеси ангіогенезу [6]. До специфічних чинників, що регулюють процеси ангіогенезу, відно-

сять васкулоендотеліальний фактор росту ендотелію (VEGF). Відомо, що VEGF впливає на виникнення, стабільність і тонус мікросудин, може приймати участь в регуляції артеріального тиску [7]. Багато дослідників в експерименті вивчають ефекти VEGF щодо виразності атеросклеротичних проявів та експресії цього цитокіну [5]. Виходячи з цього, VEGF можна розглядати як нетрадиційний ФР ССЗ. Цікавим є вивчення взаємозв'язку цього фактору з традиційними ФР ССЗ та гормональних змін, що з'являються у жінок.

Дефіцит гормонів в ранній менопаузі приводить до початкових змін функцій ЛШ, які виявляються при Ехо-кардіографії: виявлені зворотні кореляційні взаємозв'язки тривалості періоду менопаузи зі швидкістю і прискоренням аортального току крові, що відображає відносно менш ефективну діяльність ЛШ [2].

Відомо, що гормональна недостатність також асоціюється з менш ефективною роботою лівого шлуночка (ЛШ). У жінок з високими цифрами АТ в перші роки настання менопаузи, виявляються ознаки порушення діастолічної функції ЛШ. Особливістю такого порушення є те, що у жінок, хворих на АГ при гіперфункції ЛШ, має місце перебудова функціонування правого шлуночка (ПШ). Ознаками цього є формування синдрому його гіперфункції та гіпертрофії. За даними Ехокардіографічних досліджень, гіпертрофія ПШ у даної категорії пацієнток виявляється досить часто. У здорових жінок в постменопаузі при ЕхоКГ, ЛШ має відносно велику товщину, ніж у жінок того ж віку в перименопаузі [2].

У формуванні гіпертрофії міокарду у жінок в перименопаузі значну роль відіграють як гемодинамічне навантаження, так і гормональні фактори. З настанням менопаузи спостерігається підвищення реактивності симпатичної нервової системи, що має прямий вплив на функцію міокар-

да. Вегетативні порушення, що виникають під час клімаксу, відображають зміни, які відбуваються на рівні гіпоталамусу та лімбічної системи. Вегетативні порушення відображають ступінь вираженості клімактеричного синдрому [4].

Таким чином, гормональна перебудова несе за собою цілу низку змін організму жінки, в тому числі і перебудову структури та функції міокарда.

Але не вирішеними залишаються питання щодо факторів ССР у жінок в пері менопаузи, на початку гормональної перебудови, що дасть змогу ранньої діагностики ССЗ у цієї категорії жінок.

Мета дослідження

Метою дослідження було встановити вплив факторів серцево-судинного ризику на структурно-функціональні характеристики міокарду у жінок в перименопаузі.

Об'єкт і методи дослідження

Було обстежено 114 жінок з ГХ II стадії, 1-2 ступеня і ожирінням I-II ст., вік яких становив від 45 до 60 років, що знаходилися на лікуванні в ДУ «Національний інститут терапії ім. Л.Т. Малої НАМН України» і дали добровільну згоду на дослідження. Усі пацієнтки були розділені на групи в залежності від менопаузального статусу: в 1 групу увійшло 45 жінок в пременопаузі та в котрих реєстрували нерегулярний менструальний цикл впродовж 3-11 місяців, в 2 групу увійшло 49 жінок в менопаузі, період якої не перевищував 3 роки, 3 групу склали 20 практично здорових жінок, порівнянних за віком. З дослідження були виключені пацієнтки з ознаками застійної серцевої недостатності, з клапанними та вродженими вадами серця, печінковою та нирковою недостатністю, вторинними формами АГ. Обстеження включало клінічний огляд, визначення артеріального тиску (АТ), маси тіла, росту з подальшим обчисленням індексу маси тіла (ІМТ). Окружність талії (ОТ) вимірювали гнучкою сантиметровою стрічкою на середині відстані між вершиною гребеня клубової кістки і нижнім боковим краєм реберної дуги, окружність стегон (ОС) - в положенні стоячи на рівні лобкового симфізу спереду і великого верті-

ла стегнової кістки збоку, розраховували відношення ОТ / ОБ. Ступінь вираженості клімактеричного синдрому оцінювали за допомогою опитувальників для визначення менопаузального індексу Куппермана в модифікації О.В. Уварової. Усім пацієнткам проводилось вимірювання систолічного артеріального тиску (САТ) та діастолічного (ДАТ) у мм рт. ст. стандартним сфігмоманометром тричі з двоххвилинним інтервалом згідно стандартного протоколу за методом Короткова. Визначався вміст у крові загального холестерину (ХС), ліпопротеїдів високої щільності (ХС ЛПВЩ), ліпопротеїдів низької щільності (ХС ЛПНЩ), ліпопротеїдів дуже низької щільності (ХС ЛПДНЩ) і тригліцеридів (ТГ), рівень глюкози натще. Ехокардіографічне (ЕхоКГ) дослідження виконували на УЗ апараті «Aloka SSD 280 LS» в стандартних позиціях у відповідності до рекомендацій Американського ехокардіологічного товариства (American Society of Echocardiography). Визначали товщину міжшлуночкової перетинки (ТМШП), товщину задньої стінки лівого шлуночка (ТЗСЛШ), кінцевосистолічний (КСР) та кінцеводіастолічний (КДР) розміри лівого шлуночка, передньозадній розмір лівого передсердя (ЛП), розмір правого шлуночка (ПШ) та фракцію викиду (ФВ) лівого шлуночка.

Вміст VEGF визначали методом імуноферментного аналізу за допомогою стандартних планшетів ELISA виробництва Invitrogen(США) та набору реагентів «VEGF-ИФА-Бест»(Росія).

Для обробки результатів дослідження застосовували статистичні методи: первинної описової статистики, дисперсійний аналіз (критерій Краскела-Уолліса); перевірка на нормальність розподілення проводилася за критерієм згоди Колмогорова-Смирнова. Оцінку отриманих даних проводили за допомогою комп'ютерної програми "SPSS 19 for Windows".

Результати досліджень та їх обговорення

Були проаналізовані зріст, маса тіла, індекс маси тіла (ІМТ), окружність талії (ОТ), окружність стегон (ОС), рівень загального ХС, ТГ, ХС ЛПВЩ, ХС ЛПНЩ, ХС ЛПДНЩ, глюкози (табл. 1).

Таблиця 1

Клініко-метаболічна характеристика жінок з пременопаузою та менопаузою

Показник	Група 1 (N=45) (пременопауза)	Група 2 (N=49) (менопауза)	Група контролю (N=20)
Вік, років	47[45;54] ¹⁻³	52[45;59] ¹⁻²	47[45;49]
Зріст, см	163,7[156; 182] ¹⁻³	168,3[165,5; 171,1] ¹⁻²	168,3[166,1; 170,5]
Об'єм талії, см	78,2[72,9; 83,5] ¹⁻³	80,5[76,3; 84,7] ¹⁻² _{1-3, 1-2}	79,3[73,8;84,8]
Об'єм стегон, см	105,3[102,1; 108,5] ¹⁻³	110,5[104,8; 116,2] ¹⁻² _{1-2, 1-3}	103,5[99;108]
Маса тіла, кг	70,6[68,2; 73] ¹⁻³	81,5[78,4; 84,3] ¹⁻²	72,3[69,5;75,1]
Загальний ХС ммоль/л	5,86[3,05;7,43]	5,98[4,3;6,6]	3,7[2,85;4,6]
Тригліцериди ммоль/л	1,3[0,54;2,9]	1,6[0,85;1,6]	[0,85;1,6]
ХС ЛПВЩ ммоль/л	1,28[0,85;1,6] ¹⁻³	1,56[0,86;2,05] ¹⁻²	1,2[0,85;1,6]
ХС ЛПНЩ ммоль/л	2,1[1,2;6,17] ¹⁻³	2,5[1,34;6,25] ¹⁻²	2,1[1,2;2,6]
ХС ЛПДНЩ ммоль/л	1,2[0,56;1,6]	1,45[0,24;1,54] ¹⁻²	1,1[0,85;1,6]
Глюкоза ммоль/л	4,1[3,64;6,85] ¹⁻³	5,6[3,6;9,55] ¹⁻²	4,03[3,54;4,87]

Примітка: 1-2 - різниця показників 1 групи в порівнянні з 2 групою достовірна (p < 0,05);

1-3 - різниця показників 1 групи в порівнянні з 3 групою достовірна (p < 0,05).

Спостерігалась достовірна тенденція до підвищення показників ОТ у пацієнок 1 групи та 2 групи в порівнянні з групою контролю [78,2[72,9; 83,5] та 80,5[76,3; 84,7] проти 79,3[73,8;84,8]] відповідно ($p < 0,05$), що свідчило про наявність абдомінального ожиріння у пацієнок 1 та 2 групи, згідно з загальноприйнятими критеріям.

Серед обстежених жінок 1 групи (N=45): 9 (20%) мали нормальну масу тіла (ІМТ=18,5-24,99 кг/м²), 16 (35%) надлишкову масу тіла (ІМТ=25-29,99 кг/м²), 19 (42%) страждали на ожиріння I ст. (ІМТ=30-35 кг/м²), 1 (3%) пацієнтка страждала на ожиріння II ст. (ІМТ=35-40 кг/м²). При обстеженні 2 групи (N=49): 2 (4%) мали нормальну масу тіла, 28 (58%) надлишкову масу тіла, 16 (33%) страждали на ожиріння I ст., 1 (2%) пацієнтка страждала на ожиріння II ст., 2 (4%) пацієнтки страждали на ожиріння III ст. (ІМТ>40 кг/м²). В 3 групі контролю (N=20): 9 (45%) пацієнок мали нормальну масу тіла, 11(55%) пацієнок мали надлишкову масу тіла. Таким чином в 2 групі (менопауза) переважали жінки з надлишковою масою тіла та ожирінням в порівнянні з 1 групою (пременопауза) та групою контролю.

В 1 (пременопауза) та 2 (менопауза) групі з боку показників ліпідного обміну відзначалося достовірне підвищення показників загального холестерину (5,86[3,05;7,43] та 5,98[4,3;6,6] ммоль/л), ЛПНЩ (2,1[1,2;6,17] та 2,5[1,34;6,25] ммоль/л), ЛПВЩ(1,28[0,85;1,6] та 1,56[0,86;2,05] ммоль/л) в порівнянні з групою контролю (загального холестерину 3,7[2,85;4,6] ммоль/л), ЛПНЩ 2,1[1,2;2,6] ммоль/л, ЛПВЩ 1,2[0,85;1,6] ммоль/л) відповідно ($p < 0,05$).

Рівні глюкози, як показники початкової декомпенсації вуглеводного обміну, також були достовірно вище у 1 та 2 групи (4,1[3,64;6,85] 5,6[3,6;9,55] ммоль/л) порівняно з групою контролю (4,03[3,54;4,87] ммоль/л).

Аналіз активності VEGF у пацієнок в пременопаузі та менопаузі (табл. 2) продемонстрував достовірне підвищення концентрації цього цитокіну у пацієнок в менопаузі ($p < 0,05$). Встановлено вірогідно вищі рівні VEGF у жінок в менопаузі [98,74; 1847,86 пг/мл], ніж у жінок в пременопаузі [120,69; 1472,86пг/мл] та контрольній групі [59,25; 692,84 пг/мл].

Таблиця 2

Рівні VEGF в групах пацієнок з пременопаузою та менопаузою

	1 група (пременопауза)	2 група (менопауза)	3 група (контрольна)
Рівень VEGF, пг/мл	222,53[120,69; 1472,86]	428,04[98,74; 1847,86]	257,09[59,25; 692,84]

Примітка: 1-2 - різниця показників 1 групи в порівнянні з 2 групою достовірна ($p < 0,05$);

1-3 - різниця показників 1 групи в порівнянні з 3 групою достовірна ($p < 0,05$).

Для визначення впливу фактора VEGF на показники ліпідного обміну, ІМТ та ремоделювання міокарду у жінок в пременопаузальний та ранній менопаузальний період був проведений дисперсійний аналіз з використанням критерію множинних порівнянь Кракела-Уолліса (табл. 3). В

результаті проведеного аналізу визначено, що рівень досліджуваного фактору VEGF мав достовірний вплив на показник ХС ЛПВЩ як в пременопаузальний ($p=0,026$), так і в ранній менопаузальний ($p=0,032$) періоди.

Таблиця 3

Визначення впливу VEGF на клініко-метаболічні показників в групах пацієнок з пременопаузою та менопаузою

Показник	1 група (пременопауза)		2 група(менопауза)	
	Хі-квадрат	Значущість, p	Хі-квадрат	Значущість, p
Загальний ХС	0,889	0,346	3,234	0,072
Тригліцериди	1,369	0,242	0,970	0,325
ХС ЛПВЩ	4,938	0,026	4,584	0,032
ХС ЛПНЩ	0,185	0,667	0,177	0,674
ХС ЛПДНЩ	1,822	0,177	0,044	0,834
ІМТ	3,213	0,073	0,931	0,335
ТМЛШ	1,069	0,301	0,003	0,957
ТЗСЛШ	2,572	0,109	0,824	0,364
ПШ	3,243	0,072	0,820	0,365
ЛП	0,085	0,771	0,034	0,853
КДР	0,521	0,470	0,606	0,436
КСР	0,877	0,349	0,295	0,587
ФВ	0,058	0,810	0,836	0,361

При цьому рівень фактору VEGF не мав достовірного впливу на інші показники ліпідного обміну (загальний ХС, тригліцериди, ХС ЛПНЩ, ХС ЛПДНЩ), ІМТ та ремоделювання міокарду у жінок в пременопаузальний та ранній менопаузальний періоди, окрім ХС ЛПВЩ, рівень фактору VEGF не впливав ($p > 0,05$).

Отримані результати дають підстави вважати, що зміна рівня ЛПВЩ може бути фактором ризику серцево-судинних подій у перименопаузальних жінок.

Спостерігався вплив метаболічних показників на структурно-функціональні характеристики міокарду (табл. 4).

Таблиця 4

Вплив факторів ССР на структурно-функціональний стан міокарду у жінок 1 групи (пременопауза)

Показник	Ожиріння		Гіперглікемія		Дисліпідемія	
	Хі-квадрат	Значущість, р	Хі-квадрат	Значущість, р	Хі-квадрат	Значущість, р
ТМЛШ	2,991	0,393	1,823	0,177	0,396	0,529
ТЗСЛШ	4,121	0,249	0,032	0,858	0,152	0,697
ПШ	0,267	0,966	0,592	0,442	2,146	0,143
ЛП	0,296	0,862	0,838	0,360	0,751	0,386
КДР	17,903	0,001	3,378	0,066	2,741	0,098
КСР	11,376	0,010	0,405	0,525	0,004	0,952
ФВ	15,422	0,001	0,000	0,992	1,599	0,206

Так, проведений дисперсійний аналіз в групі жінок в пременопаузі дозволив виявити наступні фактори впливу патологічних станів на розвиток змін міокарду: ожиріння впливало на збільшення показників КДР ($\chi^2 = 17,903$; $p=0,001$), КСР ($\chi^2 = 11,376$; $p=0,010$) та ФВ ($\chi^2 = 15,422$; $p=0,001$), гіперглікемія мала вплив на показники КДР ($\chi^2 = 3,378$; $p=0,066$).

Порівняно з групою жінок в пременопаузі, аналіз показників в групі жінок в менопаузі вказував на значно менший вплив метаболічних складових на розвиток структурно-функціональних змін у пацієнок в менопаузі (табл. 5). Так, ожиріння вплинуло на збільшення показників КСР ($\chi^2 = 10,112$; $p=0,039$) та ФВ ($\chi^2 = 12,372$; $p=0,015$).

Таблиця 5

Вплив факторів ССР на структурно-функціональний стан міокарду у жінок 2 групи (менопауза)

Показник	Ожиріння		Гіперглікемія		Дисліпідемія	
	Хі-квадрат	Значущість, р	Хі-квадрат	Значущість, р	Хі-квадрат	Значущість, р
ТМЛШ	6,280	0,179	1,745	0,187	1,823	0,177
ТЗСЛШ	2,143	0,710	0,055	0,815	0,032	0,858
ПШ	1,410	0,843	0,321	0,571	0,592	0,442
ЛП	5,131	0,274	0,407	0,524	0,838	0,360
КДР	7,488	0,112	0,049	0,825	3,378	0,066
КСР	10,112	0,039	0,480	0,488	0,405	0,525
ФВ	12,372	0,015	1,780	0,182	0,000	0,992

Таким чином, суттєві зміни відбуваються в організмі жінки вже на стадії пременопаузи і створюють умови для додаткового ризику у розвитку кардіоваскулярних подій в цій категорії пацієнок.

Висновки

1. Встановлено, що формування перименопаузи здійснюється в умовах гормонально-метаболічних змін.

2. Показано достовірний вплив фактору VEGF на показники рівня ХС ЛПВЩ в перименопаузі ($p<0,05$), що дає підстави розглядати VEGF як додатковий ФР ССЗ у цих жінок.

3. В період перименопаузи наявність ожиріння та гіперглікемії суттєво змінюють структурно-функціональні особливості міокарду, що також може розглядатися як тригерний ФР кардіоваскулярних подій у жінок.

Перспективи подальших досліджень

Ґрунтуючись на вищевикладеному, доцільне подальше визначення нетрадиційних факторів ССР, які пов'язані з генетичною детермінованістю у жінок в перименопаузі.

Література

1. Burns J.W. Chronic Pain, Body Mass Index and Cardiovascular Disease Risk Factors: Tests of Moderation, Unique and Shared Relationships in the Study of Women's Health Across the Nation (SWAN) / J.W. Burns, P.J. Quartana, S. Bruehl [et al.] // J. Behav. Med. – 2015. – Vol. 38 (2). – P. 372-83.
2. Di Blasio A. Left ventricle relative wall thickness and plasma leptin levels: baseline relationships and effects of 4 months of walking training in healthy overweight postmenopausal women / A. Di Blasio [et al.] // Menopause. – 2011. – Vol. 18 (1). – P. 77-84.
3. Khoudary E.L. Simple Physical Performance Measures and Vascular Health in Late Midlife Women: The Study of Women's

Health Across the Nation. International Journal of Cardiology / E.L. Khoudary, H. Chen, E. Barinas- Mitchell [et al.] // Int.J.Cardiol. – 2015. – Vol. 109 (1). – P. 39-43.

4. Moreau K. L. Endothelial function is impaired across the stages of the menopause transition in healthy women / K. L., Moreau, K. L. Hildreth, A. L. Meditz [et al.] // Endocrinol. Metab. – 2012.– Vol. 97 (12). – P. 4692-4700.
5. Novella S. Vascular Aging in Women: is Estrogen the Fountain of Youth / S. Novella S. Novella, A.P. Dantas [et al.] // Front Physiol. – 2012. – Vol. 3. – P. 165.
6. Sadeghi M. The correlation between blood pressure and hot flashes in menopausal women / M. Sadeghi, M. Khalili, M. Pourmoghaddas [et al.] // ARYA Atheroscler. – 2012.– Vol. 8 (1). – P. 32-35.
7. Tsai W.S. Vascular endothelial growth factor as a marker for early vascular damage in hypertension / W. C. Tsai, Y. H. Li, Y. Y. Huang [et al.] // Clin. Sci. – 2005. – Vol. 109 (1). – P. 39-43.
8. Zhang J. Molecular Imaging of Vascular Endothelial Growth Factor Receptors in Graft Arteriosclerosis / J. Zhang, M. Razavian, S. Tavakoli [et al.] // ATVBANA. – 2012. – Vol. 32 (8). – P. 1849-1852.

References

1. Burns J.W. Chronic Pain, Body Mass Index and Cardiovascular Disease Risk Factors: Tests of Moderation, Unique and Shared Relationships in the Study of Women's Health Across the Nation (SWAN) / J.W. Burns, P.J. Quartana, S. Bruehl [et al.] // J. Behav. Med. – 2015. – Vol. 38 (2). – P. 372-83.
2. Di Blasio A. Left ventricle relative wall thickness and plasma leptin levels: baseline relationships and effects of 4 months of walking training in healthy overweight postmenopausal women / A. Di Blasio [et al.] // Menopause. – 2011. – Vol. 18 (1). – P. 77-84.
3. Khoudary E.L. Simple Physical Performance Measures and Vascular Health in Late Midlife Women: The Study of Women's Health Across the Nation. International Journal of Cardiology / E.L. Khoudary, H. Chen, E. Barinas- Mitchell [et al.] // Int.J.Cardiol. – 2015. – Vol. 109 (1). – P. 39-43.
4. Moreau K. L. Endothelial function is impaired across the stages of the menopause transition in healthy women / K. L., Moreau, K. L. Hildreth, A. L. Meditz [et al.] // Endocrinol. Metab. – 2012.– Vol. 97 (12). – P. 4692-4700.
5. Novella S. Vascular Aging in Women: is Estrogen the Fountain of Youth / S. Novella S. Novella, A.P. Dantas [et al.] // Front Physiol. – 2012. – Vol. 3. – P. 165.
6. Sadeghi M. The correlation between blood pressure and hot flashes in menopausal women / M. Sadeghi, M. Khalili, M. Pourmoghaddas [et al.] // ARYA Atheroscler. – 2012.– Vol. 8 (1). – P. 32-35.

7. Tsai W.S. Vascular endothelial growth factor as a marker for early vascular damage in hypertension / W. C. Tsai, Y. H. Li, Y. Y. Huang [et al.] // Clin. Scin. – 2005. – Vol. 109 (1). – P.39-43.

8. Zhang J. Molecular Imaging of Vascular Endothelial Growth Factor Receptors in Graft Arteriosclerosis / J. Zhang, M. Razavian, S. Tavakoli [et al.] // ATVBАНА. – 2012. – Vol. 32 (8). – P.1849-1852.

Реферат

ВЛИЯНИЕ ФАКТОРОВ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОГО РИСКА НА ТЕЧЕНИЕ ПЕРИМENOПАЗУАЛЬНОГО ПЕРИОДА У ЖЕНЩИН

Колесникова Е.В., Ярьсько М.В.

Ключевые слова: перименопауза, факторы риска, гипертоническая болезнь, ожирение, VEGF.

Целью исследования было установление влияния факторов сердечно-сосудистого риска на структурно-функциональные характеристики миокарда у женщин в перименопаузе. Обследовано 114 женщин с ГБ II стадии, 1-2 степени и ожирением I-II вв., возраст которых составлял от 45 до 60 лет, которые в зависимости от менопаузального статуса были разделены на группы. 1 группу составило 45 женщин в пременопаузе, 2 группу составило 49 женщин в менопаузе, период которой не превышал 3 года, в 3 группу контроля вошли 20 практически здоровых женщин, сопоставимых по возрасту. Оценивали показатели антропометрических данных, липидограммы, ЭхоКГ признаков, уровень VEGF в сыворотке крови. Наблюдались достоверные различия показателей общего холестерина, ЛПНП, ЛПВПЦ и уровня глюкозы в 1 (пременопауза) и 2 (менопауза) группе. В 1 группе пациенток были выявлены достоверные различия показателей КДР, КСР и ФВ в зависимости от ИМТ, во 2 группе эти различия были обнаружены в показателях КСР и ФВ. Показано, что изменения метаболических показателей у женщин ведут к структурно-функциональной перестройке миокарда, особенно при наличии ожирения и гипергликемии. Определено, что фактор VEGF влиял на показатель ХС ЛПВП как в пременопаузальный ($p=0,026$), так и в ранней менопаузальный ($p=0,032$) периоды, что дает основания рассматривать VEGF как дополнительный фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний у этих женщин.

Summary

INFLUENCE OF CARDIOVASCULAR RISK FACTORS ON PERIMENOPAUSAL COURSE IN WOMEN

Kolesnikova Ye. V., Iaresko M. V.

Key words: perimenopause, risk factor, hypertension, obesity, VEGA.

Purpose: To determine the effect produced by cardiovascular risk factors on the structural and functional characteristics of myocardium in women during perimenopausal period.

Materials and methods: 114 women aged from 45 to 60 years with arterial hypertension stage II disease 1 - 2 degrees and obesity I-II, depending on menopausal status was divided into groups. The 1 group consisted of 45 premenopausal women, the 2 group involved 49 women in menopausal period which did not exceed 3 years, and the 3 control group included 20 healthy women of comparable age. Anthropometric parameters, menopausal index, lipids, glucose, echocardiography features, VEGF levels in serum were evaluated.

Results: There were significant differences in indicators of total cholesterol, 1 (premenopausal) and 2 (menopause) groups. The patients of the 1st group showed differences in unreliable indicators as EDV, ESV and EF based on body mass index, while in the 2 group; these differences were found in terms of ESV and EF. Factor VEGF affected the rate of HDL cholesterol in both premenopausal ($p = 0.026$) and in the early menopausal ($p = 0,032$) periods. Lipid metabolism, body mass index and myocardial remodelling in premenopausal women and early menopause VEGF had no effect. Shifts in metabolic indicators led to changes in structural and functional characteristics of myocardium in the patients of both groups.

Conclusions. The development of menopause is associated with hormonal and metabolic shifts. During perimenopausal period obesity and hyperglycemia significantly alter the structural and functional features of myocardium that can also be regarded as the trigger risk factor for cardiovascular events in women. Factor VEGF produces significant effect on the HDL cholesterol level in perimenopause ($p < 0,05$) that enables to consider VEGF as the additional risk factor for cardiovascular events in women during perimenopausal period.

УДК 616-007.2:611.018.2:616.345-007.64-053.2

Коноплицький В.С., Погорілий В.В., Лукіянець О.О., Нестеренко І.Г.

ФЕНОТИПІЧНИЙ ПРОСТОРОВИЙ КОНТИНУУМ ДИСПЛАЗІЇ СПОЛУЧНОЇ ТКАНИНИ У ДІТЕЙ З ДОЛІХОСІГМОЮ

Вінницький національний медичний університет імені М.І.Пирогова

Проведено аналіз результатів дослідження фенотипічного просторового континуума дисплазії сполучної тканини у дітей з доліхосігмою. Отримані дані частоти ознак недиференційованої дисплазії сполучної тканини у дітей з доліхосігмою дозволяють прогнозувати оцінку виразності хвороби. Визначено, що у дітей при доліхосігмі в 18,9%, ступінь виразності проявів недиференційованої дисплазії сполучної тканини визначався як помірний, а в 73,4% як виражений.

Ключові слова: діти, дисплазія, сполучна тканина, доліхосігма.

Вступ

Дисплазії сполучної тканини (ДСТ) є порушенням розвитку сполучної тканини в ембріональному та постнатальному періодах внаслідок генетично зміненого фібрилогенезу позаклітинного матрикса, яке призводить до розладу гомеостазу на тканинному, органному та організменному рівнях у вигляді морфо-функціональних порушень вісцеральних та локомоторних органів із проградієнтним перебігом. В теперішній час більшість авторів ДСТ розділяють на диференційовані та на недиференційовані (НДСТ), до яких відносять випадки, при яких комплекс фе-

нотипічних ознак не вкладається в жодне із диференційованих захворювань [1].

За даними сучасних дослідників, прояви НДСТ можуть бути діагностовані навіть на етапі фізикального обстеження пацієнта при оцінці виразності його фенотипічних маркерів. Одночасно з цим, на тлі підвищеного інтересу фахівців різних спеціальностей до вивчення НДСТ, були чисельні спроби систематизувати основні фенотипові ознаки за відповідними групами, з урахуванням симптомів, які найбільш часто зустрічаються (таблиця 1).

Таблиця 1.

Симптоми, які найбільш часто зустрічаються при захворюваннях НДСТ.

Локалізація	Функціональна особливість	Клінічні прояви
Суглоби та зв'язки	Гіпермобільність	Хронічний біль в суглобах, звичні вивихи, підвивихи, патологічна рухливість хребців, розтягнення зв'язок
Кістки скелету	Подовження, зниження мінералізації кісток	Високий зріст, довгі кінцівки та пальці, схильність до переломів, кісткові деформації, в тому числі грудної клітки та хребта
Шкіра	Підвищення розтяжності або навпаки її крихкості	Надлишкова, м'яка, гіпереластична або суха та тендітна; рубці у вигляді «папіросних» рубців; стрії не пов'язані з вагітністю або швидкою втратою ваги
Очі	Слабкість циліарного м'язу та зв'язочного апарату	Міопія, вивих або підвивих кришталіка, відшарування сітківки
Клапанний апарат	Підвищена розтяжність	Проплапс клапанів серця, недостатність клапанного апарату вен, варикоз, підгострий бактеріальний міокардит
Судини	Недостатність еластичного компоненту	Розширення кореня аорти, розшаровуюча аневризма аорти, розриви великих судин, «крихкість» судин, їх легка травматизація
Травна система	Недостатність еластичного компоненту	Хронічні розлади травлення
М'язи	Підвищена розтяжність	М'язова слабкість, грижі, розтягнення, опускання внутрішніх органів

Практично всі перераховані зовнішні та вісцеральні ознаки можуть в одному випадку вказувати самостійний ізольований дефект сполучної тканини, а в іншому служити проявом системної спадкової патології та плейотропної дії мутантних генів – фенотипічний континуум [2].

До диспластичнозалежних вісцеральних змін товстої кишки відносяться елементи подовження та збільшення як її різних відділів, так і її в цілому, порушення фіксації, а також первинна недостатність баугінієвої заслінки [3, 4].

Дослідження виконано відповідно до плану науково дослідних робіт Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова і є фрагментом планової науково – дослідної роботи кафедри дитячої хірургії «Удосконалення діагностики, лікування і реабілітації хірургічних за-

хворювань у дітей» (№ державної реєстрації – 0105U002712).

Мета дослідження

Вивчення особливостей доліхосігми при різному ступені виразності фенотипічного континууму у дітей із НДСТ.

Матеріали та методи дослідження

В клініці дитячої хірургії ВНМУ імені М.І.Пирогова на протязі 12 місяців під спостереженням знаходилось 79 дітей з клінічним діагнозом «вроджена вада розвитку товстої кишки». Доліхосігма (Q 43.8 за МКХ-10). У всіх пацієнтів клінічний діагноз був підтверджений шляхом виконання іригограм. Віковий склад дітей групи дослідження представлений в таблиці №2.

Таблиця №2.

Розподіл пацієнтів з порушеннями НДСТ за віковими періодами

Віковий період	Кількість пацієнтів	
	n	%
Період грудного віку (до 1 року)	2	2.53
Переддошкільний період (від 1 до 3 років)	11	13.92
Дошкільний період (з 3 до 7 років)	16	20.25
Молодший шкільний період (7 – 11 років)	28	35.45
Старший шкільний період (з 12 до 18 років)	22	27.85
Всього	79	100.0

Бальна оцінка значимості окремих фенотипічних ознак в оцінці ступеня важкості дисплазії сполучної тканини проводилась на основі критеріїв діагностики ступеня важкості НДСТ за Л.Н.Абакумовою та співав., (2006) [5], та модифікованою класифікацією Т.Т.Мілковської-Димитрової, (2010) [6]. Визначення ступеню виразності НДСТ у кожного конкретного пацієнта проводився за сумою балів (таблиця 3). При першому ступеню важкості НДСТ, який відповідає варіанту норми, сума балів не повинна перевищувати 12, при помірній до 23. При вираже-

ному ступеню важкості сума складає 24 та більше балів.

Результати та їх обговорення

В сучасному урбанізованому суспільстві закрепи посідають провідне місце серед патологій ШКТ в дитячому віці. Точні статистичні дані про частоту закрепів у дітей відсутні, що пов'язано з недостатньою культурою населення, відсутністю єдиних критеріїв визначення самого стану – «закреп» у дітей різних вікових груп. Вважається, що закрепами

Таблиця 3.

Бальна значимість окремих фенотипічних ознак в оцінці ступеня важкості НДСТ

Ознаки	Бали	Ознаки	Бали
Епікант	2	Гласка грудна клітка	2
Гіпертелоризм очей	1	Лійкоподібна деформація груднини	6
Патологія зору	4	Легке вдавлення груднини	2
Голубі склери	1	Кіфоз	4
Широке перенісся	1	Сколіоз	4
Сідлоподібний ніс	2	Астенічна будова тіла	1
Відстовбурчені вушні раковини	2	Клінодактилія мізинців	1
Прирослі вушні мочки	1	Легке виникнення гематом	3
Асиметрія носової перетинки	2	Грижі	3
Високе піднебіння	3	Слабкість м'язів живота	3
Блідість шкіри	2	Поперекова покресленість стоп	3
Підвищена розтяжність шкіри	3	Плоскостопість	3
Шкіра як «замша»	2	«Натоптиши»	2
Тендітна шкіра	2	Неповна синдактилія I та II пальців стопи	2
Виразний венозний малюнок шкіри	3	Сандальоподібна щілина стопи	2
Зморшкуватість шкіри	2	Hallus valgus	3
Пігментні плями	1	Пола стопа	3
Виразна гіпермобільність суглобів	4	Наявність рубчиків на шкірі	2
Кільоподібна грудна клітка	5	Розширені капіляри шкіри лица, тулуба, телеангіктазії	2
Загальна сума балів у даного хворого ()			

страждають 10-25% дитячого населення, причому у дітей дошкільного віку закрепи діагностуються в 3 рази частіше. Американська академія педіатрії відмічає, що у 95% дітей з закрепами не виявляється органічна патологія товстої кишки [7, 8]. При фізикальному дослідженні, клініцисти, на жаль, нечасто звертають увагу на наявність у пацієнта комплексу фенотипічних ознак НДСТ. А саме наявність у пацієнта таких ознак, в багатьох випадках, може свідчити про наявність органічної патології, в тому числі і доліхосігми, що може служити анатомічним субстратом у виникненні хронічних закрепів. Із великої кількості сучасних досліджень відомо, що хронічний закреп у дітей виникає саме на тлі доліхосігми. На думку деяких авторів, доліхосігма зустрічається у 25-40% дітей, які страждають хронічними закрепами [9, 10].

Аналізуючи частоту проявів фенотипічних

ознак у дітей з доліхосігмою, нами досліджена їх частота зустрічальності по підношенню до відповідних органів та систем (таблиця 4).

Як свідчать отримані дані, більше ніж у половини пацієнтів зустрічались відповідні фенотипічні маркери НДСТ з боку кісткової та м'язової систем пацієнтів. Віковий інтервал, в якому найбільш часто зустрічались прояви НДСТ, знаходиться в межах від 3-х до 18 років, 66 (83,55%) пацієнтів. Співвідношення частоти відповідних фенотипічних маркерів НДСТ та відповідного вікового інтервалу дозволяють зробити припущення про те, що формування доліхосігми як складової частини товстої кишки відбуваються саме в період активного росту дитини та становлення її індивідуального соматотипу, і в тому числі формування як самої черевної порожнини (форми та обсягу), так і співвідношення її внутрішніх органів.

Таблиця 4.

Частота порушень з боку органів та систем в групі дітей з НДСТ та ступінь її виразності

Органи та системи	n	%
Кісткова система	79	100.0
М'язова система	58	73,41
Шкіра	42	53.16
ЛОП органи	36	45.56
Органи зору	31	39.24
Ступінь виразності НДСТ		
I (варіант норми)	II (помірний)	III (виражений)
n=6	n=15	n=58
10.1±1.6	22.8±4.4*	62.9±5.1*
p	< 0.05	< 0.01

* - вірогідно порівняно з показником I групи.

Дослідження виразності НДСТ з'ясували, що в групі дослідження переважав виражений ступінь її патологічних проявів.

Висновки

Спостерігається висока частота фенотипічних проявів НДСТ у обстежених дітей з доліхосігмою – 92,4% випадків.

При НДСТ у дітей з доліхосігмою провідними фенотипічними маркерами є ознаки дисплазії кісткової та м'язової систем – відповідно в 100% та 73,4% випадків.

При доліхосігмі у дітей в 18,9% ступінь виразності проявів НДСТ визначався як помірний, а в 73,4% як виражений (p<0,05).

Перспективи подальших досліджень

Перспективи подальших розробок у даному напрямку полягають у вивченні виразності фенотипічних ознак НДСТ в залежності від стадії компенсації перебігу доліхосігми.

Література

1. Тер-Галстян А.А. Дисплазия соединительной ткани в практике семейного врача / А.А. Тер-Галстян, А.А.Галстян, А.Р. Давтян // Медицинская наука Армении НАН РА. – 2011. - №3. – С. 3 – 19.
2. Земцовский Э.В. Сердечно-сосудистый континуум при синдроме Морфана / Э.В. Земцовский // Сибирский медицинский журнал. – 2011. – Т.26, №3. – С. 46 – 51.
3. Клеменов А.В. Клиническое значение недифференцированной дисплазии соединительной ткани : автореф. дис. на соискание научн. степени д-ра мед. наук : спец. 14.00.05 «Внутренние болезни» / А.В.Клеменов. – Москва, 2005. – 27 с.
4. Кузьмичев П.П. Результаты лечения детей, страдающих хроническим запором / П.П. Кузьмичев, А.Г. Лебедев, А.Г. Пинигин, Ю.Н. Незатаенко // Тихоокеанский медицинский журнал. – 2013. - №4. – С. 82 – 84.
5. Абакумова Л.Н. Клинические формы дисплазии соединительной ткани у детей / Л.Н.Абакумова // Санкт-Петербург, 2006. – 36 с.

6. Бабцева А.Ф. Дисплазия соединительной ткани у детей и подростков / А.Ф.Бабцева, О.В.Шанова, Т.Е.Бойченко // Благовещенск, 2010. – 101 с.
7. Rubin G. Chronic constipation children / G.Rubin, A.Dale // BMJ. – Vol. 333. – P. 1051 – 1055.
8. Pyeritz R.E. Small molecule for a large disease // N. Engl. J. Med. — 2008. — Vol. 358, № 26. — P. 2829 – 2831.
9. Акилов Х.А. Диагностика и лечение хронического колостазы при доліхосігмі у дітей / Х.А. Акилов, Ф.Х. Саидов, Н.А. Ходжимухамедова // Казанский медицинский журнал. – 2013. – Т.94, №6. – С. 831 – 838.
10. Wood J.D. Enteric neuroimmunophysiology and pathophysiology / J.D. Wood // Gastroenterology. — 2004. — Vol. 127, N 2. — P. 635 – 657.

References

1. Ter-Galstjan A.A. Displazija soedinitel'noj tkani v praktike semejnoj vracha / A.A. Ter-Galstjan, A.A.Galstjan, A.R. Davtjan // Medicinskaja nauka Armenii NAN RA. – 2011. - №3. – С. 3 – 19.
2. Zemcovskij Je.V. Serdechno-sosudistij kontinuum pri sindrome Morfana / Je.V. Zemcovskij // Sibirskij medicinskij zhurnal. – 2011. – T.26, №3. – С. 46 – 51.
3. Klemenov A.V. Klinicheskoe znachenie nedifferencirovannoj displazii soedinitel'noj tkani : avtoref. dis. na somskanie nauchn. stepeni d-ra med. nauk : spec. 14.00.05 «Vnutrennie bolezni» / A.V.Klemenov. – Moskva, 2005. – 27 s.
4. Kuz'michev P.P. Rezul'taty lechenija detej, stradajushhijh hronicheskim zaporom / P.P. Kuz'michev, A.G. Lebedev, A.G. Pinigin, Ju.N. Nezataenko // Tihookeanskij medicinskij zhurnal. – 2013. - №4. – S. 82 – 84.
5. Abakumova L.N. Klinicheskie formy displazii soedinitel'noj tkani u detej / L.N.Abakumova // Sankt-Peterburg, 2006. – 36 s.
6. Babceva A.F. Displazija soedinitel'noj tkani u detej i podrostkov / A.F.Babceva, O.V.Shanova, T.E.Bojchenko // Blagoveshhensk, 2010. – 101 s.
7. Rubin G. Chronic constipation children / G.Rubin, A.Dale // BMJ. – Vol. 333. – R. 1051 – 1055.
8. Pyeritz R.E. Small molecule for a large disease // N. Engl. J. Med. — 2008. — Vol. 358, № 26. — P. 2829 - 2831.
9. Akilov H.A. Diagnostika i lechenie hronicheskogo kolostaza pri dolihosigme u detej / H.A. Akilov, F.H. Saidov, N.A. Hodzhimuhamedova // Kazanskij medicinskij zhurnal. – 2013. – T.94, №6. – S. 831 – 838.
10. Wood J.D. Enteric neuroimmunophysiology and pathophysiology / J.D. Wood // Gastroenterology. — 2004. — Vol. 127, N 2. — P. 635 – 657.

Реферат

ФЕНОТИПИЧЕСКИЙ ПРОСТРАНСТВЕННЫЙ КОНТИНУУМ ДИСПЛАЗИИ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ У ДЕТЕЙ С ДОЛИХОСИГМОЙ

Коноплицкий В.С., Погорельый В.В., Лукьянец О.А., Нестеренко И.Г.

Ключевые слова: дети, дисплазия, соединительная ткань, доліхосігма.

Проведен анализ результатов исследования фенотипического пространственного континуума дисплазии соединительной ткани у детей с доліхосігмою. Полученные данные частоты признаков недифференцированной дисплазии соединительной ткани разрешают прогнозировать оценку выраженности заболевания. Определено, что у детей с доліхосігмою в 18,9% степень выраженности проявлений недифференцированной дисплазии соединительной ткани определялась как умеренная, а в 73,4% - как выраженная.

Summary

PHENOTYPICAL SPATIAL CONTINUUM OF CONNECTING TISSUE DYSPLASIA IN CHILDREN WITH DOLICHOSIGMOID

Konoplytsky V. S., Pogorilyy V.V., Lukiyanets O.A., Nesterenko I.G.

Key words: children, dysplasia, connecting tissue, dolichosigmoid.

The analysis of findings obtained by studying phenotypical spatial continuum of connecting tissue dysplasia was carried out in children with dolichosigmoid. The findings on the occurrence of signs of connective tissular undifferentiated dysplasia tissue enable to forecast the estimation of the extension of the disease. It was determined that 18,9% of children with dolihosigmoid demonstrated moderate signs of connecting tissue undifferentiated dysplasia, while 73,4% of the children had more expressed manifestation.

УДК 616.24-002.182-07-057:613.633:621

Костюк И. Ф., Мельник О. Г., Стеблина Н. П., Бязрова В. В.

**САРКОИДОЗ ЛЕГКИХ У РАБОЧИХ ПЫЛЕВЫХ ПРОФЕССИЙ
МАШИНОСТРОЕНИЯ**

Харьковский национальный медицинский университет

В обзорной статье представлены результаты анализа литературных данных и собственные наблюдения саркоидоза легких у рабочих пылевых профессий машиностроения. Саркоидоз органов дыхания может развиваться у рабочих пылевых профессий, как в виде самостоятельного заболевания, так и на фоне силикоза. Маловыраженная клиническая картина и рентгенологические изменения при легочной форме саркоидоза очень напоминает силикоз, в связи с чем затруднена дифференциальная диагностика этих заболеваний. Необходимо обращать внимание на особенности течения заболевания с возможной регрессией болезни, спонтанной или под влиянием кортикостероидной терапии. Основным и наиболее достоверным рентгенологическим признаком силикоза являются фиброзные изменения в легочной паренхиме с сетчатостью и деформацией легочного рисунка, наличие узелковых теней, петрификаты в корнях легких, особенно симптом «яичной скорлупы», который никогда не встречается при саркоидозе. Для диагностики саркоидоза имеет значение выявление внелегочных признаков заболевания — поражения кожи, лимфатических узлов, опорно-двигательного аппарата, глаз, нервной системы, сердца, печени, почек и других органов. У больных саркоидозом, в отличие от силикоза, могут определяться лейкопения, моноцитоз, эозинофилия, гиперкальциемия, кальцийурия, повышение щелочной фосфатазы.

Ключевые слова: саркоидоз, машиностроение, пыль, пневмокониоз, диагностика.

Изложенный материал является фрагментом научно-исследовательской работы кафедры внутренних и профессиональных болезней Харьковского национального медицинского университета на тему: «Совершенствование диагностики и профилактики прогрессирования профессиональных заболеваний у литейщиков на основании изучения системного воспаления и кардиогемодинамики», государственственный регистрационный номер 0113U002538.

В последние годы участились случаи выявления саркоидоза среди рабочих пылевых профессий. Этиология этого системного заболевания до сих пор неизвестна. Однозначно, что возникновение болезни связано с атипичной иммунной реакцией, но точно сказать, какой механизм вызывает нарушение работы иммунной системы трудно.

Рядом авторов был изучен профессиональный анамнез у пациентов, заболевших саркоидозом [2]. Установлено, что более половины заболевших саркоидозом (54,8%) в своей трудовой деятельности подвергались воздействию токсичных газообразных веществ, а также различных по происхождению аллергенов и пылевых частиц неорганической природы. Это позволило сделать заключение, что профессиональный контакт с различными видами аэрозолей, пылевых частиц, аллергенов может являться фактором риска развития саркоидоза [3].

В настоящее время диагностика саркоидоза органов дыхания (СОД), несмотря на широкое внедрение в клиническую практику современных методов исследования, представляет большие

трудности. По данным различных авторов, частота диагностических ошибок составляет от 60 до 90% [4, 5]. Так, саркоидоподобные гранулемы (так называемая саркоидная реакция) в легких, лимфатических узлах и других органах могут определяться при различных лимфопролиферативных, аутоиммунных, инфекционных, вирусных, микотических и паразитарных заболеваниях, СПИДе, а также при последствиях иммунологических аберраций, лекарственной болезни, при наличии дефектов ферментативных систем, новообразованиях, при воздействии на организм некоторых химических веществ [1].

Легочную форму саркоидоза у рабочих пылевых профессий сложно отдифференцировать от пневмокониоза, так как клинические признаки при пневмокониозе могут быть маловыраженными и мало чем отличаются от проявлений саркоидоза. Особые диагностические трудности возникают в случаях сочетанного течения пневмокониоза и саркоидоза.

Диагностика саркоидоза органов дыхания (СОД) затруднена в связи с отсутствием патогномичных клинико-рентгенологических и

морфологических проявлений. В дифференциальной диагностике саркоидоза и пневмокониозов ведущая роль принадлежит тщательно собранному анамнезу заболевания, изучению профессионального маршрута больного с анализом санитарно-гигиенической характеристики условий труда, особенностей клинкорентгенологической картины и морфологических особенностей биопсийного материала легочной ткани.

Цель работы

Цель работы - изучить особенности развития и диагностики саркоидоза органов дыхания у рабочих пылевых профессий.

Объект и методы исследования

Обследованы рабочие пылевых профессий машиностроения с подозрением на профессиональные заболевания, обусловленные влиянием промышленных аэрозолей. На первом этапе диагностики заболевания устанавливалось или исключалось профессиональное заболевание в соответствии с перечнем профзаболеваний, утвержденным постановлением Кабинета Министров Украины согласно Приказу МОЗ Украины №1662 от 08.11.2000 г. При этом оценивались профессиональный маршрут, санитарно-гигиеническая характеристика условий труда, клинкорентгенологические данные. Особое внимание уделялось результатам рентгенографии органов грудной клетки. В дальнейшем при подозрении на саркоидоз проводилась компьютерная томография (КТ) ультразвуковое исследование печени, селезенки и почек, а также морфологическое исследование биопсийного материала легочной ткани. Среди рабочих пылевых профессий, направленных в клинику с подозрением на пневмокониоз, у 17 пациентов был установлен саркоидоз, у 8 из них на фоне силикоза.

Результаты исследования и их обсуждение

Анализ результатов обследования лиц с подозрением на пылевую патологию в клинике Харьковского НИИ гигиены труда и профзаболеваний за последние годы установил четкую тенденцию к увеличению заболеваемости саркоидозом легких у лиц, подвергавшихся в процессе трудовой деятельности воздействию пылевого фактора, сочетанию его с пылевой профессиональной патологией, что затрудняло их диагностику. Больные были направлены в клинику с подозрением на профессиональное заболевание – пневмокониоз. В программу обследования включались: оценка условий труда (санитарно-гигиеническая характеристика), характера пыли, стаж работы, клинкорентгенологические проявления заболеваний. В диагностике силикоза и других пневмокониозов наибольшее значение имел производственный контакт с кварцсодержащей пылью, положительные туберкулиновые пробы; при саркоидозе

- наличие некоторых изменений со стороны крови, в частности, выраженный моноцитоз, палочкоядерный сдвиг, а также наличие внелегочных проявлений болезни. Сходство клинической симптоматики пневмокониоза и саркоидоза явилось причиной того, что в клинику профессиональных болезней направлялись больные саркоидозом органов дыхания с предварительным диагнозом пневмокониоз, чаще силикоз.

Анализ клинического течения заболевания у больных саркоидозом органов дыхания установил у большинства из них (70,5%) маловыраженность клинических проявлений или бессимптомность. Изменения при рентгенологическом обследовании легких выявлялись на фоне изменений со стороны крови, и у части больных – внелегочных проявлений заболевания.

У троих больных при выявлении на рентгенограммах органов дыхания лимфаденопатии средостения был установлен диагноз «прикорневой пневмонии» или обострения хронического бронхита. Несмотря на удовлетворительное состояние, нормальную температуру тела и отсутствие изменений со стороны клинического анализа крови, больным назначали антибактериальные препараты. Однако при этом отмечалось дальнейшее прогрессирование заболевания. У четырех больных предположение о саркоидозе возникло, когда была отмечена спонтанная регрессия заболевания, которое ранее оценивалось как силикоз. У одного больного заболевание имело острое течение в виде симптомокомплекса, включающего повышение температуры тела, узловатую эритему, артралгии и увеличенную СОЭ (синдром Лефгрена), рентгенологические изменения в легких, лимфаденопатию средостения.

Как и силикоз, легочный саркоидоз проявлялся скудной клинической картиной, однако при нем чаще имелись нарушения общего состояния, повышение температуры, изменение со стороны крови. В двух случаях в диагностике саркоидоза имело значение обнаружение совершенно нетипичных для силикоза внелегочных проявлений болезни (увеличения периферических лимфатических узлов, узловатой эритемы, артралгий).

Самой частой жалобой больных саркоидозом была умеренная одышка при физической нагрузке - у семи больных. Кашель, чаще сухой, отмечался у четырех больных, слабовыраженная боль в грудной клетке – у троих больных. У одного больного заболевание протекало с симптомами интоксикации, повышением температуры до субфебрильных цифр.

В зависимости от особенностей рентгенологической картины у исследуемых больных были выявлены различные стадии саркоидоза органов дыхания. При этом следует отметить, что в большинстве случаев саркоидоза характерным было несоответствие удовлетворительного общего состояния и выраженности поражения ле-

гочной ткани и внутригрудных лимфатических узлов.

Рентгенологически первая стадия была установлена у 5 больных и характеризовалась двусторонним увеличением внутригрудных лимфатических узлов преимущественно бронхопульмональных групп, прикорневой лимфаденопатией. Вторая стадия заболевания проявлялась двусторонней прикорневой лимфаденопатией и изменениями в легочной паренхиме (43,0%); диссеминированным легочным процессом; у двух больных были установлены изменения в легочной паренхиме в виде сливных затемнений без двусторонней прикорневой лимфаденопатии.

При сочетанном течении пневмокониоза и саркоидоза органов дыхания рентгенологические дифференциально-диагностические признаки зависели от стадий заболеваний. В первой стадии саркоидоза наибольшее значение имело большее увеличение лимфатических узлов, в связи с чем контуры корней легких принимали полициклические очертания. При силикозе в первой стадии болезни корни были также расширены, при этом не достигали такой степени увеличения как при саркоидозе, контуры их редко приближались к полициклическим, скорее, выглядели «обрубленными», что особенно было выражено во второй стадии заболевания. При силикозе в лимфатических узлах корней легких обнаруживалась кальцинация по типу так называемой «яичной скорлупы».

Самым существенным отличием силикоза первой стадии от саркоидоза была выраженность фиброзных изменений в легочной паренхиме с сетчатостью и деформацией легочного рисунка, наличие небольшого количества узелковых теней. При саркоидозе в этой стадии интерстициальные изменения отсутствовали или были минимальными. Во второй стадии заболеваний рентгенологическая картина имела много общего, определялись сетчатая, очаговая и милиарная формы. Сетчатая форма саркоидоза при второй стадии была похожей на интерстициальный пневмокониоз. Однако при силикозе интерстициальные изменения были более выражены и имели характер межочного фиброза с типичной деформацией рисунка, поражая, прежде всего, кортикальные отделы. При саркоидозе интерстициальные изменения были менее выражены, преимущественно тонкосетчатого характера, с преимущественно прикорневой локализацией. Наиболее характерной для второй стадии силикоза была картина с большим количеством узелковых теней довольно однородного вида, локализующихся главным образом в кортикальных отделах обоих легких. При второй стадии саркоидоза легких определялись полиморфные узелковые тени с преимущественно прикорневой локализацией или милиарные очаги, похожие на соответствующую форму туберкулеза. Узелки при силикозе могут быть

также мелкими, но они обычно располагались в кортикальных отделах и, как правило, на фоне выраженного межочного склероза.

Особенно сложной в диагностическом плане между силикозом и саркоидозом представлялась рентгенологическая картина при третьей стадии заболеваний. Полиморфный выраженный фиброз при этих двух болезнях был очень похож. Для силикоза при третьей стадии было характерно слияние узелковых теней в конгломераты, которые вначале чаще образуются кортикально, затем могут принимать округлую или овальную форму с четкими контурами и имеют тенденцию перемещаться к корням. В этом периоде обычно выражено смещение органов средостения, характерны также массивные плевральные сращения. При саркоидозе слияние очаговых теней с самого начала идет скорее в прикорневых областях, образование фиброзных полей с четкими контурами было мало характерно, чаще тени были расплывчатыми и менее интенсивными, реже наблюдались смещение средостения и грубая плевральная реакция. В корнях легких при силикозе часто обнаруживались петрификаты или своеобразное отложение извести по периферии лимфатических узлов (симптом «яичной скорлупы»), возможно и частичное обызвествление самих силикотических узелков. Такая картина нетипична для саркоидоза. В случаях, когда силикоз осложнялся туберкулезом, резко изменялась рентгенологическая картина. Несмотря на все перечисленные особенности, дифференциальная диагностика между силикозом и саркоидозом сложна, а клиническая и рентгенологическая картины мало отличались.

Принимая во внимание возможность развития саркоидоза у лиц, подвергающихся воздействию пылевого фактора, необходимо при постановке диагноза саркоидоза учитывать особенности течения заболевания с возможной регрессией, обратным развитием болезни, спонтанным или под влиянием терапии глюкокортикоидными препаратами, наличие внеочередных проявлений, рентгенологической картины.

Выводы

1. Саркоидоз органов дыхания может развиваться у рабочих пылевых профессий как в виде самостоятельного заболевания, так и на фоне силикоза. Маловыраженная клиническая картина и рентгенологические изменения при легочной форме саркоидоза очень напоминают силикоз. В связи с этим затруднена дифференциальная диагностика между силикозом и саркоидозом. Необходимо обращать внимание на особенности течения заболевания с возможной регрессией, обратным развитием болезни, спонтанным или под влиянием кортикостероидной терапии.

2. Рентгенологическое исследование помогает проведению дифференциальной диагностики

между силикозом и саркоидозом. Основным и наиболее достоверным рентгенологическим признаком силикоза являются фиброзные изменения в легочной паренхиме с сетчатостью и деформацией легочного рисунка, наличие узелковых теней, петрификаты в корнях легких, особенно симптом «яичной скорлупы», который никогда не встречается при саркоидозе.

3. Для диагностики саркоидоза имеет значение выявление внелегочных признаков заболевания - поражения кожи, лимфатических узлов, опорно-двигательного аппарата, глаз, нервной системы, сердца, печени, почек и других органов. У больных саркоидозом в отличие от силикоза могут определяться лейкопения, моноцитоз, эозинофилия, гиперкальциемия, кальцийурия, повышение щелочной фосфатазы.

Перспективы дальнейших исследований

В дальнейшем планируется выделение клинико-лабораторных дифференциально-диагностических маркеров саркоидоза.

Литература

1. Визель А. А. Саркоидоз и сходные с ним гранулематозы, саркоидные реакции / А. А. Визель, В. П. Потанин, И. Ю. Визель,

А. В. Потанин // Саркоидоз / под ред. проф. А.А. Визеля. — М.: Атмосфера, 2010. — С. 322–348.

2. Вознесенский Н. К. Профессиональные вредности — возможные факторы риска развития саркоидоза легких / Н. К. Вознесенский, Р. А. Шамсутдинова // Вятский медицинский вестник. — 2003. — № 1. — С. 19–22.
3. Гармаш Ю. Ю. Роль социально-профессиональных факторов в формировании хронических форм саркоидоза органов дыхания и его рецидивов / Ю. Ю. Гармаш // Проблемы туберкулеза и болезней легких. — 2005. — № 8. — С. 54–57.
4. Илькович М. М. Саркоидоз органов дыхания // В кн. Интерстициальные заболевания легких / под ред. М. М. Ильковича, А. Н. Кокосова. — СПб.: Нордмедиздат, 2005. — С. 288–329.
5. Шмелев Е. И. Дифференциальная диагностика саркоидоза / Е. И. Шмелев // Саркоидоз / под ред. проф. А. А. Визеля. — М.: Атмосфера, 2010. — С. 312–321.

References

1. Vazel' A. A. Sarkoidoz i shodnye s nim granulematozy, sarkoidnye reakcii / A. A. Vazel', V. P. Potanin, I. Ju. Vazel', A. V. Potanin // Sarkoidoz / pod red. prof. A.A. Vizelja. — M.: Atmosfera, 2010. — S. 322–348.
2. Voznesenskij N. K. Professional'nye vrednosti — vozmozhnye faktory riska razvitiya sarkoidoza legkih / N. K. Voznesenskij, R. A. Shamsutdinova // Vjatskij medicinskij vestnik. — 2003. — № 1. — S. 19–22.
3. Garmash Ju. Ju. Rol' social'no-professional'nyh faktorov v formirovanii hronicheskikh form sarkoidoza organov dyhanija i ego recidivov / Ju. Ju. Garmash // Problemy tuberkuleza i boleznej legkih. — 2005. — № 8. — S. 54–57.
4. Il'kovich M. M. Sarkoidoz organov dyhanija // V kn. Intersticial'nye zabolevanija legkih / pod red. M. M. Il'kovicha, A. N. Kokosova. — SPb.: Nordmedizdat, 2005. — S. 288–329.
5. Shmelev E. I. Differencial'naja diagnostika sarkoidoza / E. I. Shmelev // Sarkoidoz / pod red. prof. A. A. Vazelja. — M.: Atmosfera, 2010. — S. 312–321.

Реферат

САРКОЇДОЗ ЛЕГЕНІВ У РОБІТНИКІВ ПИЛОВИХ ПРОФЕСІЙ МАШИНОБУДУВАННЯ

Костюк І. Ф., Мельник О. Г., Стебліна Н. П., Бязрова В. В.

Ключові слова: саркоїдоз, машинобудування, пил, пневмоконіоз, діагностика.

У оглядовій статті представлено результати аналізу літературних даних і власні спостереження саркоїдозу легень у робітників пилових професій машинобудування. Саркоїдоз органів дихання може розвинути у робітників пилових професій як у вигляді самостійного захворювання, так і на фоні силікозу. Маловиражена клінічна картина і рентгенологічні зміни за легеневої форми саркоїдозу дуже нагадують силікоз, у зв'язку з чим утруднена диференціальна діагностика цих захворювань. Необхідно звертати увагу на особливості перебігу захворювання з можливою регресією хвороби, спонтанною чи під впливом кортикостероїдної терапії. Основною і найбільш достовірною рентгенологічною ознакою силікозу є фіброзні зміни у легеневій паренхимі з сітчатістю та деформацією легеневого малюнка, наявність вузликів теней, петрифікати у коренях легень, особливо симптом «ячної шкаралупи», який ніколи не зустрічається під час саркоїдозу. Для діагностики саркоїдозу має значення виявлення поза-легеневих ознак захворювання — ураження шкіри, лімфатичних вузлів, опорно-рухового апарату, очей, нервової системи, серця, печінки, нирок та інших органів. У хворих на саркоїдоз, на відміну від силікозу, можуть визначатися лейкопенія, моноцитоз, еозинофілія, гіперкальціємія, кальційурія, підвищення лужної фосфатази.

Summary

PULMONARY SARCOIDOSIS IN EMPLOYEES UNDER DUST OCCUPATIONAL EXPOSURE IN MACHINE BUILDING INDUSTRY

Kostyuk I. F., Melnik O. G., Steblina N. P., Byazrova V. V.

Key words: sarcoidosis, machine-building industry, dust, pneumoconiosis, diagnosis.

This review article presents the data described in relevant literature and our own findings on pulmonary sarcoidosis in employees exposed to occupational dust in machine-building enterprises. Pulmonary sarcoidosis may develop either as an independent disease or against the background of silicosis. Latent clinical course and minor X-ray changes in pulmonary sarcoidosis are very alike those in silicosis, this significantly complicate the differential diagnosis of these diseases. It is essential to pay attention to peculiarities of the course of the disease with its possible regression, spontaneous or under the influence of corticosteroid therapy. The main and most reliable X-ray signs of silicosis are fibrous changes in lung parenchyma with reticularity and deformation of lung pattern, presence of nodular opacities, petrificates in lung roots, especially the symptom of “egg shell”, which is never met in sarcoidosis. Revealing of extrapulmonary signs of the disease as affection of skin, lymphatic nodes, locomotor apparatus, eyes, nervous system, heart, liver, kidneys and other organs is important in diagnosis of sarcoidosis. In patients with sarcoidosis, as opposite to silicosis, leucopenia, monocytosis, eosinophilia, hypercalciemia, calciuria, rise of alkaline phosphatase may be revealed.

УДК [616.127–005.8–036.11+616.379–008.64]–018.23–078 : 616.132.2

Котелюх М.Ю.

ВПЛИВ МІЖКЛІТИННОГО МАТРИКСУ НА СТАН КОРОНАРНИХ АРТЕРІЙ У ХВОРИХ НА ГОСТРИЙ ІНФАРКТ МІОКАРДА ТА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 2 ТИПУ

Харківський національний медичний університет

Під час дослідження було обстежено 60 хворих на гострий інфаркт міокарда з цукровим діабетом 2 типу, 40 хворих на гострий інфаркт міокарда без цукрового діабету 2 типу та 20 практично здорових пацієнтів. За допомогою проведення коронарографії оцінено стан коронарних артерій. Виявлено взаємозв'язок між компонентами позаклітинного матриксу, ліпідним обміном та ступенем тяжкості ураження коронарних артерій у хворих на гострий інфаркт міокарда з наявністю та відсутністю цукрового діабету 2 типу. Визначено кореляційні зв'язки у хворих на гострий інфаркт міокарда та цукровий діабет 2 типу: між загальним холестеринном – $r=0,54$ ($p<0,05$); тригліцидами – $r=0,57$ ($p<0,05$) та ступенем тяжкості ураження коронарних артерій. Встановлено зв'язок між ліпопротеїдами високої щільності – $r=-0,31$, коефіцієнтом атерогенності – $r=0,31$ та матриксною металопротеїназою-13 ($p<0,05$); між тканинним інгібітором металопротеїнази-4 та ліпопротеїдами дуже низької щільності – $r=0,59$ ($p<0,05$), що може свідчити про гіперактивність системи міжклітинного матриксу та зміни ліпідного обміну.

Ключові слова: атеросклероз, гострий інфаркт міокарда, міжклітинний матрикс, ліпідний обмін, цукровий діабет 2 типу.

Роботу виконано в межах науково-дослідної роботи кафедри внутрішньої медицини № 2 і клінічної імунології і алергології Харківського національного медичного університету МОЗ України «Профібротичні, імунозапальні фактори й анемічний синдром як маркери прогнозу у хворих на хронічну серцеву недостатність при ішемічній хворобі серця і цукровий діабет у рамках кардіоренального континууму» (№ держреєстрації 0111U003389; 2014–2016 рр.). Установою, що фінансує дослідження, є МОЗ України. Автори гарантують відповідальність за те, що опубліковано в статті. Автори гарантують відсутність конфлікту інтересів та власної фінансової зацікавленості під час виконання роботи та написання статті.

Вступ

Відомо, що ішемічна хвороба серця є одним з поширених серцево-судинних захворювань і головною причиною інвалідності та смертності населення в країнах Західної Європи й Україні [4]. Цукровий діабет (ЦД) 2 типу є істотним чинником, що зумовлює несприятливий перебіг гострого інфаркту міокарда (ГІМ) [1].

На сучасному етапі доведено, що компоненти міжклітинного матриксу впливають на розвиток ГІМ та його ускладнень, але їх прогностична цінність залишається не до кінця вивченою і тому викликає зацікавленість для дослідників. Колаген є головним структурним компонентом атеросклеротичних бляшок, деградація інтерстиціального колагену призводить до її дестабілізації.

Дослідження Dollery С.М., Lippy Р. показало, що матриксна металопротеїназа-13 (ММР-13) наявна у разі розриву атеросклеротичної бляшки та спричиняє розвиток ГІМ. Тканинний інгібітор металопротеїнази-4 (ТІМР-4) пригнічує матриксну металопротеїназу і, таким чином, має здатність регулювати пошкодження судин [5].

На думку Барбараш Л.С., Азарова А.А. та ін. [1], наявність ЦД 2 типу у пацієнтів з ГІМ асоціюється з важким багатосудинним ураженням коронарних артерій. Таким чином, неповна ревазуляризація коронарних артерій може спричинити несприятливий прогноз гострого інфаркту міокарда у хворих із ЦД 2 типу.

Мета дослідження

Вивчити вплив позаклітинного матриксу шляхом визначення матриксної металопротеїнази-13,

тканинного інгібітора металопротеїнази-4, тенасцину С на стан коронарних артерій у хворих на гострий інфаркт міокарду та супутній цукровий діабет 2 типу на основі проведеного аналізу коронарографії, а також дослідити зв'язок між компонентами позаклітинного матриксу, показниками ліпідного обміну та ступеня ураження коронарних артерій.

Матеріали та методи дослідження

У дослідженні обстежено 120 пацієнтів, серед яких 46 жінок (42,6 %) та 74 чоловіків (57,4 %), які перебували на стаціонарному лікуванні в інфарктному відділенні Харківської міської клінічної лікарні № 27 (клінічна база кафедри внутрішньої медицини № 2, клінічної імунології та алергології Харківського національного медичного університету МОЗ України) та в першому кардіологічному відділенні Центральної клінічної лікарні Укрзалізниці. Усіх пацієнтів було поділено на групи: основну групу склали 60 хворих на ГІМ із супутнім ЦД 2 типу (з них 31 особа – чоловіки, 29 осіб – жінки, у віці від 45 до 88 років), порівняльну групу – 40 хворих на ГІМ з відсутністю ЦД 2 типу (чоловіків і жінок від 45 до 75 років). Проведено коронарографію в основній групі – 15 хворим та в порівняльній групі – 16 хворим. До складу контрольної групи (20 осіб) ввійшли практично здорові особи.

Діагноз гострого інфаркту міокарда визначено згідно з Наказом Міністерства охорони здоров'я № 455 від 02.07.2014 року «Уніфікований клінічний протокол екстреної, первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високос-

пеціалізованої) медичної допомоги та медичної реабілітації хворих на гострий коронарний синдром з елевацією сегмента ST, базуючись на клінічних, електрокардіографічних та біохімічних критеріях»; наказ МОЗ України № 436 від 03.07.2006 року «Протокол надання медичної допомоги хворим з гострим коронарним синдромом без елевації ST».

Тривалість ЦД 2 типу – від одного до тридцяти років. Діагноз ЦД 2 типу визначено відповідно до сумісних рекомендацій Американської діабетичної асоціації (ADA – American diabetes association) та Європейської асоціації з вивчення ЦД (EASD – European association for the study of diabetes).

Критеріями винятку є ревматологічні хвороби, онкологічні захворювання, дифузні захворювання сполучної тканини, захворювання гіпофіза та гіпоталамуса, захворювання щитовидної залози, наявність симптоматичних гіпертензій.

Матриксну металопротеїназу-13 (ММП-13) визначали імуноферментним методом за допомогою набору реагентів «Human MMP-13» (RayBiotech, Norcross, USA). Тканинний інгібітор металопротеїнази-4 (ТІМП-4) – імуноферментним методом за допомогою набору реагентів «Human TIMP-4» (R&D Systems, Minneapolis, USA), тенасцин С – імуноферментним методом за допомогою набору реагентів «Human Tenascin-C Large (FNIII-C)» (Immuno-Biological Laboratories Co. Ltd. (IBL), Takasaki-Shi, Japan), тропонін І – імуноферментним методом за допомогою набору

реагентів «Tropoin I» (ХЕМА, Москва, Росія).

Дизайн дослідження було узгоджено комісією з етики Харківського національного медичного університету. Усі пацієнти, які брали участь у дослідженні, підписали добровільну інформовану згоду на участь.

Тяжкість ураження коронарних артерій у хворих на ГІМ в залежності від наявності чи відсутності ЦД 2 типу оцінювали на основі шкали Syntax Score, яка розроблена у зв'язку з дослідженням SYNTAX (Synergy between Percutaneous Coronary Intervention with TAXUS and Cardiac Surgery). Для обчислення шкали використано онлайн калькулятор SYNTAX Score [3]. Ступінь ураження коронарних артерій оцінювали таким чином: помірний (<16 балів), важкий (≥ 16 балів) та дуже важкий (≥ 28 балів) [2].

Статистична комп'ютерна обробка результатів проведена за допомогою комп'ютерних програм Microsoft Office Excel та Statistica 6,0. Для порівняльного аналізу вибірок здійснювали розрахунок середньої арифметичної та статистичної похибки середнього арифметичного ($M \pm m$). Оцінку розбіжностей між групами при розподілі, близькому до нормального, проводили за допомогою t-критерія Ст'юдента. Статистично значущими вважали відмінності при ($p < 0,05$). Показники ліпідного профілю визначали за стандартною біохімічною методикою Пірсона. Кореляційні зв'язки визначали шляхом використання коефіцієнта кореляції Спірмена.

*Таблиця 1
Ангіографічна характеристика хворих на гострий інфаркт міокарда в залежності від наявності чи відсутності цукрового діабету 2 типу*

Показник	Хворі на ГІМ та ЦД 2 типу (n=12) M±m, %	Хворі на ГІМ без ЦД 2 типу (n=16) M±m, %
Кількість вражених артерій, %		
1	1 (8,33)	1 (6,25)
2	1 (8,33)	1 (6,25)
більше 3	10 (83,34)	14 (87,50)
Загальна кількість вражених артерій	49	96
Атеросклеротичне враження артерій	1 (2,04)	40 (41,67)*
Стеноз артерій	23 (46,94)	36 (37,50)*
Субоклюзія артерій	15 (30,61)	12 (12,50)
Оклюзія артерій	10 (20,41)	8 (8,33)
Сумарне враження коронарних артерій по шкалі Syntax, %	22,04±2,91	21,09±1,79
Ураження артерій, %		
ПНА ЛКА	83,34	68,75
ПКА	8,33	31,25
ОА	8,33	–

*Примітка: * – $p < 0,05$ у порівнянні з групою хворих на гострий інфаркт міокарда з наявністю та відсутністю цукрового діабету 2 типу, ПНА ЛКА – передня низхідна артерія лівої коронарної артерії; ПКА – права коронарна артерія; ОА – обвідна артерія*

Таблиця 2

Визначення ліпідного спектру та компонентів позаклітинного матриксу у хворих на гострий інфаркт міокарда за наявності та відсутності цукрового діабету 2 типу

Показник	Хворі на ГІМ та ЦД 2 типу (n=60) M±m	Хворі на ГІМ без ЦД 2 типу (n=40) M±m	Контрольна група (n=20) M±m
Загальний холестерин (ммоль/л)	4,90±0,28*	4,90±0,99*	3,81±0,31
ХС ЛПВЩ (ммоль/л)	1,070±0,051*	1,126±1,068*	1,296±0,023
Тригліцериди (ммоль/л)	1,966±0,133*	1,838±1,052*	1,283±0,055
ХС ЛПНЩ (ммоль/л)	2,760±0,283*	2,438±1,039*	1,850±0,299
ХС ЛПДНЩ (ммоль/л)	0,846±0,063*	0,864±1,085*	0,574±0,024
Коефіцієнт атерогенності (ум.од.)	3,73±0,31*	3,39±1,03*	1,88±0,25
ММП-13 на 1-2 добу, пг/мл	65,6±2,5*#	47,9±3,8*	32,2±2,6
ТІМП-4 на 1-2 добу, пг/мл	1518±136*	1540±113*	1269±75
Тенасцин С на 1-2 добу, нг/мл	18,64±1,28	20,12±1,48*	14,93±0,97

Примітка. n – кількість обстежених осіб, M±m – середнє арифметичне значення ± стандартне відхилення,

ММП-13 – металопротеїназа-13,

ТІМП-4 – тканинний інгібітор металопротеїнази - 4,

* – $p < 0,05$ при порівнянні хворих з контрольною групою,

– $p < 0,05$ при порівнянні хворих з ГІМ залежно від наявності або відсутності ЦД 2 типу.

Результати та їх обговорення

На основі аналізу дослідження з'ясовано, що в основній та порівняльній групах спостерігалось ураження передньої низхідної артерії лівої коронарної артерії (таблиця 1). Згідно зі шкалою Syntax, хворі в обох групах мали однакове тяжке ураження коронарного русла. Однак у хворих на ГІМ та ЦД 2 типу визначалась тенденція до вищого сумарного ступеня ураження коронарних артерій порівняно з хворими на ГІМ без ЦД 2 типу, але ця різниця не сягнула статистичної значущості ($p > 0,05$). Загальна кількість уражених артерій у хворих на ГІМ з наявністю чи відсутністю ЦД 2 типу суттєво не відрізнялась ($p > 0,05$). Слід зазначити, що у хворих на ГІМ без ЦД 2 типу переважали атеросклеротичне ураження та стеноз коронарних артерій порівняно з хворими на ГІМ та ЦД 2 типу ($p < 0,05$). Зауважимо, що субоклюзія та оклюзія коронарних артерій спостерігались частіше у хворих на ГІМ та ЦД 2 типу порівняно з хворими на ГІМ без ЦД 2 типу, але різниця не мала достовірної значущості ($p > 0,05$).

Вивчення ліпідного спектра (табл.2) свідчить, що у хворих на ГІМ з ЦД 2 типу та без нього відбувається вірогідне збільшення тригліцеридів, ХС ЛПНЩ, ХС ЛПДНЩ, КА порівняно з контрольною групою ($p < 0,05$). У результаті дослідження визначено кореляційний зв'язок між ліпідним спектром та ступенем тяжкості ураження коронарних артерій (шкала Syntax). У хворих на ГІМ та ЦД 2 типу спостерігається достовірний прямий зв'язок між ЗХС – $r = 0,54$ ($p < 0,05$); тригліцеридами – $r = 0,57$ ($p < 0,05$) та тяжкістю ураження коронарних артерій. У хворих на ГІМ з відсутністю ЦД 2 типу виявлена пряма достовірна залежність між тригліцеридами – $r = 0,61$ ($p < 0,05$); ХС ЛПДНЩ – $r = 0,54$ ($p < 0,05$) та кількістю уражених артерій.

Дослідження вмісту ММП-13 у хворих з ГІМ за наявності або відсутності ЦД 2 типу засвідчило певні відмінностей під час зіставлення зі контро-

льною групою. Виявлено збільшення ММП-13 у хворих з ГІМ та ЦД 2 типу на 94% та на 48% без ЦД 2 типу при порівнянні з групою контролю ($p < 0,05$). Рівень ТІМП-4 на 1-2 доби був вірогідно вищим у хворих на ГІМ на 19% за наявності ЦД 2 типу та на 21% без ЦД 2 типу при зіставленні з контрольною групою ($p < 0,05$). Що стосується вмісту тенасцину С, рівень цього маркера достовірно збільшувався у хворих на ГІМ без ЦД 2 типу на 34% при порівнянні з контрольною групою ($p < 0,05$). У хворих з ГІМ та ЦД 2 типу тенасцинемія не досягала рівня вірогідності ($p = 0,07$).

Виявлено вірогідне збільшення концентрації ММП-13 у хворих з ГІМ та супутнього ЦД 2 типу на 36% порівняно з пацієнтами без ЦД 2 типу ($p < 0,05$). За показниками ТІМП-4, тенасцину С, вірогідних відмінностей виявлено не було при зіставленні хворих з ГІМ за наявності або відсутності ЦД 2 типу ($p < 0,05$).

Аналіз результатів компонентів міжклітинного матриксу засвідчив кореляційний зв'язок між ММП-13, ТІМП-4, тенасцину С та ліпідним обміном. У хворих на ГІМ та ЦД 2 типу відбувається достовірний зв'язок між ХС ЛПВЩ – $r = -0,31$ ($p < 0,05$) та ММП-13; між КА – $r = 0,31$ та ММП-13 ($p < 0,05$), що може свідчити про прогресування атеросклеротичного процесу в коронарній артерії та виникнення нових нестабільних атеросклеротичних бляшок. У хворих на ГІМ та ЦД 2 типу спостерігається прямий зв'язок між ТІМП-4 та ХС ЛПДНЩ – $r = 0,59$ ($p < 0,05$). Відмінним є те, що у хворих на ГІМ без ЦД 2 типу є негативний зв'язок між тенасцином С та ХС ЛПДНЩ – $r = 0,62$ ($p < 0,05$). Отже, в результаті дослідження виявлено кореляційні зв'язки у хворих на ГІМ в залежності від наявності чи відсутності ЦД 2 типу між ТІМП-4, тенасцину С та ХС ЛПДНЩ, що свідчить про гіперактивність системи компонентів міжклітинного матриксу та зміни ліпідного обміну.

Висновки

1. Збільшення матриксної металопротеїнази-

13, тканинного інгібітора металопротеїнази-4, тенасцину С у хворих на гострий інфаркт міокарда та цукровий діабет 2 типу свідчить про гіперактивність системи міжклітинного матриксу, що може впливати на перебіг гострого інфаркту міокарда у хворих з супутнім цукровим діабетом 2 типу.

2. Атерогенна перебудова ліпідограми в умовах гіперактивності компонентів позаклітинного матриксу може спричинити нестабільність атеросклеротичної бляшки, наслідком чого може бути розвиток гострого інфаркта міокарда.

Перспективами подальших розробок у зазначеному напрямку є вивчення матриксної металопротеїнази-13, тканинного інгібітора металопротеїнази-4, тенасцину С у динаміці у хворих на гострий інфаркт міокарда з супутнім цукровим діабетом 2 типу залежно від обраної тактики лікування.

Література

1. Барбараш Л. С. Результаты эндоваскулярных вмешательств у пациентов с острым инфарктом миокарда в сочетании с сахарным диабетом 2 типа / Л. С. Барбараш, А. А. Азаров [и др.] // Интервенционная кардиология. – 2010. – № 22. – С.11-17.
2. Ганюков В. И. Эндоваскулярная реваскуляризация миокарда в лечении больных с многососудистым поражением коронарного

русла с объективизацией тяжести поражения венечных артерий по шкале SYNTAX / В. И. Ганюков, Р. С. Тарасов [и др.] // Интервенционная кардиология. – 2008. – № 15. – С. 45-49.

3. Шкала Syntax [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://www.syntaxscore.com/calc/start.htm>
4. Caforio Alida L. P. Current state of knowledge on aetiology, diagnosis, management, and therapy of myocarditis: a position statement of the European Society of cardiology working group on myocardial and pericardial diseases / Alida L. P. Caforio [et al.] // European Heart Journal. – 2013. – Vol. 34. – P. 2636 - 2648.
5. Dollery C. M. Atherosclerosis and proteinase activation / C. M. Dollery, P. Libby // Cardiovascular Research. – 2006. – Vol. 69. – P. 625 - 635.

References

1. Barbarash L. S. Rezultaty endovaskulyarnykh vmeshatelstv u patsientov s ostrym infarktom miokarda v sochetanii s saharnym diabetom 2 tipa / L. S. Barbarash, A. A. Azarov [i dr.] // Interventsionnaya kardiologiya. – 2010. – № 22. – S.11-17.
2. Ganyukov V. I. Endovaskulyarnaya revaskulyarizatsiya miokarda v lechenii bolnykh s mnogososudistym porazheniem koronarnogo rusla s ob'ektivizatsiey tyazhesti porazheniya venechnykh arteriy po shkale SYNTAX / V. I. Ganyukov, R. S. Tarasov [i dr.] // Interventsionnaya kardiologiya. – 2008. – № 15. – S. 45-49.
3. Shkala Syntax [Elektronnyy resurs]. – Rezhim dostupa: <http://www.syntaxscore.com/calc/start.htm>
4. Caforio Alida L. P. Current state of knowledge on aetiology, diagnosis, management, and therapy of myocarditis: a position statement of the European Society of cardiology working group on myocardial and pericardial diseases / Alida L. P. Caforio [et al.] // European Heart Journal. – 2013. – Vol. 34. – P. 2636 - 2648.
5. Dollery C. M. Atherosclerosis and proteinase activation / C. M. Dollery, P. Libby // Cardiovascular Research. – 2006. – Vol. 69. – P. 625 - 635.

Реферат

ВЛИЯНИЕ МЕЖКЛЕТОЧНОГО МАТРИКСА НА СОСТОЯНИЕ КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ У БОЛЬНЫХ ОСТРЫМ ИНФАРКТОМ МИОКАРДА И САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА

Котелюх М.Ю.

Ключевые слова: атеросклероз, острый инфаркт миокарда, межклеточный матрикс, липидный обмен, сахарный диабет 2 типа.

Было обследовано 60 больных острым инфарктом миокарда с сахарным диабетом 2 типа, 40 больных острым инфарктом миокарда без сахарного диабета 2 типа и 20 практически здоровых пациентов. С помощью проведения коронарографии оценено состояние коронарных артерий. Определена взаимосвязь между компонентами внеклеточного матрикса, липидным обменом и степенью тяжести поражения коронарных артерий у больных острым инфарктом миокарда с наличием и отсутствием сахарного диабета 2 типа. Определены корреляционные связи у больных острым инфарктом миокарда и сахарным диабетом 2 типа: между общим холестерином – $r=0,54$ ($p<0,05$); триглицеридами – $r=0,57$ ($p<0,05$) и степенью тяжести поражения коронарных артерий. Установлена связь между липопротеидами высокой плотности – $r=-0,31$, коэффициентом атерогенности – $r=0,31$ и матриксной металлопротеиназой-13 ($p<0,05$); между тканевым ингибитором металлопротеиназы-4 и липопротеидами очень низкой плотности – $r=0,59$ ($p<0,05$), что может свидетельствовать о дисбалансе в системе межклеточного матрикса и липидном обмене.

Summary

INFLUENCE OF EXTRACELLULAR MATRIX ON CORONARY ARTERIES IN PATIENTS WITH ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION AND DIABETES TYPE 2

Kotelyukh M. Yu.

Key words: atherosclerosis, acute myocardial infarction, extracellular matrix, lipid metabolism, diabetes mellitus type 2.

The study involved 60 patients with acute myocardial infarction and type 2 diabetes, 40 patients with acute myocardial infarction without type 2 diabetes, and 20 healthy individuals. Coronary angiography was used to evaluate the state of the coronary arteries. There was correlation between the components of the extracellular matrix, lipid metabolism and the severity of coronary lesions in patients with acute myocardial infarction with and without type 2 diabetes. The patients with acute myocardial infarction and type 2 diabetes demonstrated correlations between total cholesterol $r = 0,54$ ($p < 0,05$); triglycerides $r = 0,57$ ($p < 0,05$) and the severity of coronary lesions. There was a correlation between high density lipoproteins $r = -0,31$, atherogenic factor $r = 0,31$ and matrix metalloproteinase-13 ($p < 0,05$); between tissue inhibitor of metalloproteinase-4 and very low density lipoproteins $r = 0,59$ ($p < 0,05$), which may indicate an imbalance in the system of the extracellular matrix and lipid metabolism.

УДК 616.718.4-018.3-002-056.7

Молотягин Д.Г., Паштуани Р.В., Кудрик Е.А., Кравчун П.Г.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ БОЛЕЗНИ ОЛЬЕ С БОЛЕВЫМ СИНДРОМОМ

Харьковский национальный медицинский университет,
КУОЗ Харьковская городская клиническая больница №27

Материал изложен на примере клинического случая. У женщины 36 лет был диагностирован болезнь Олье. Этот случай обратил на себя внимание благодаря наличию у больной среднего возраста впервые выявленной энхондромы бедренной кости с выраженным болевым синдромом.

Ключевые слова: хондроматоз, болезнь Олье, клинический случай.

Среди многочисленных опухолей и опухолеподобных заболеваний наиболее часто костную систему поражают хрящобразующие опухоли, к которым относятся хондромы и остеохондромы [2].

Хондроматоз костной ткани (дисхондроплазия) характеризуется нарушением энхондрального окостенения с сохранением главным образом в метафизе или диафизе множественных очагов необызвествлённого хряща, которые могут увеличиваться [3, 5]. Хондроматоз проявляется прогрессирующими деформациями костей. Процесс локализуется преимущественно в костях фаланг пальцев кистей и стоп и в длинных трубчатых костях нижних конечностей, возможны очаги и в плоских костях — тазовых, лопаточной, ребрах [2, 4]. Нередки семейные случаи болезни [7].

Существует два типа классификации дисхондроплазии: по количеству пораженных костей (монооссальная, олигооссальная, полиоссальная) и по локализации очага (классификация А.А. Аренберга 1964 г.): I форма — акроформа — поражение костей кистей и стоп, II форма — монотелическая — поражение костей одной конечности с прилегающей частью плечевого пояса или таза, III форма — односторонняя или преимущественно односторонняя форма, IV форма — двусторонняя.

Одностороннее поражение костей называют болезнью Олье по имени автора, французского хирурга, впервые описавшего данную нозологическую форму в 1899 г. Долгое время она считалась чрезвычайно редким заболеванием (в конце 20 века в специализированной литературе упоминалось всего о 30 случаях болезни Олье), однако некоторые современные исследователи утверждают [1], что данная патология встречается гораздо чаще, но во многих случаях остается не диагностированной. Частота встречаемости, по данным зарубежных авторов, составляет 1:100 000 [7].

Болезнь Олье является врожденным заболеванием, но первые признаки появляются в пубертатном периоде, однако описаны случаи, когда первые симптомы болезни Олье выявлялись в возрасте 20-40 лет. Женщины страдают вдвое чаще мужчин. Причина развития болезни Олье в настоящее время остается неизвестной, хотя, в

некоторых случаях, эта болезнь имеет аутосомно-доминантный тип наследования [7].

Наиболее часто очаги эмбриональной ткани больших размеров располагаются в области дистального метафиза бедра и проксимального метафиза большеберцовой кости. Заболевание проявляется деформацией пораженных сегментов. Пораженная конечность укорачивается и утолщается, меняется походка, что может сопровождаться хромотой. Возможна вторичная асимметрия таза и сколиоз позвоночника. Суставы остаются интактными. Мышечная атрофия, как правило, отсутствует, пациенты не ощущают болевых симптомов.

Дифференцировать болезнь Олье необходимо с остеобластокластомой, хондросаркомой, остеосаркомой, хордомой, множественным кистовидным туберкулезным оститом (болезнь Юнглинга), болезнью Педжета, медуллярным обызвествлением костей.

Методы диагностики болезни Олье включают рентгенографию опорно-двигательного аппарата, компьютерную томографию, магнитно-резонансную томографию, сцинтиграфию, биопсию кости [6, 7].

В связи с редкой встречаемостью данного заболевания, а также неклассическими клиническими проявлениями, представляем вниманию врачей клинический случай.

Больная К., 36 лет, поступила в кардиологическое отделение по поводу гипертонической болезни, где обращали на себя внимание сопутствующие жалобы в виде боли в левом бедре, усиливающиеся при малейшем движении, иррадиирующие в нижнюю конечность, невозможность наступить на ногу, что вызвало интерес у врачей и инициировало научный поиск в данном направлении.

При уточнении анамнеза известно, что около 12 дней назад на работе ударила пяточной костью с вертикальной осевой нагрузкой. После этого отмечала боли в области удара, за медицинской помощью не обращалась, самостоятельно принимала нимесил — без эффекта. Состояние ухудшалось — начали беспокоить боли в области левого бедра, усиливающиеся при малейшей физической нагрузке. 24.10.15 г. больная не смогла наступать на ногу, отмечала невозможность самостоятельного передвижения.

При осмотре состояние больной относительно удовлетворительное. В сознании. Активные движения в нижних конечностях ограничены за счет боли в левом бедре. Достаточного питания. ИМТ=24,8 кг/м². Кожные покровы обычной окраски, чистые. Периферические лимфатические узлы не увеличены. Над легкими: перкуторно – легочный звук, аускультативно – везикулярное дыхание. Частота дыхательных движений – 18 в 1 минуту. Границы относительной сердечной тупости расширены влево на 1 см. Тоны сердца приглушены, ритмичны. Артериальное давление_{dex} 160/90 мм рт. ст. Артериальное давление_{sin} 160/90 мм рт. ст. Частота сердечных сокращений - 110 ударов в 1 минуту. Пульс - 110 ударов в 1 минуту, достаточного наполнения и напряжения. Живот мягкий, безболезненный. Печень у края реберной дуги. Симптом Пастернацкого отрицательный с обеих сторон. Стул и мочеиспускание без особенностей. Периферических отеков нет.



Рис. 1. Рентгенографія лівий бедренної кістки.

В результате обследований больной в клиническом анализе крови: эритроциты – 3,2 x 10¹²/л; гемоглобин – 88 г/л; ЦП – 0,82; тромбоциты – 176 x 10⁹/л; лейкоциты – 6,1 x 10⁹/л; эозинофилы – 2%; палочкоядерные - 3%; сегментоядерные - 65%; лимфоциты - 23%; моноциты - 7%; СОЭ – 8 мм/час, тромбоциты — 180 x 10⁹/л; гликемия – 4,4 ммоль/л; в клиническом анализе мочи: цвет – желтый, прозрачная, реакция – слабо кислая, белок – следы, сахар – нет, эпителий: переходный – местами, плоский — местами, лейкоциты – 1-3 в поле зрения, гиалино-

вые цилиндры – 0-1 в поле зрения, слизь – много; в биохимическом анализе крови: общий белок – 73 г/л, мочевины – 11,6 ммоль/л, креатинин – 69 мкмоль/л, аспаратаминотрансфераза – 45 Ед/л, аланинаминотрансфераза – 57 Ед/л, билирубин и его фракции не превышают норму; дислипидемии выявлено не было; на ЭКГ: синусовая тахикардия, нормальное положение электрической оси сердца; по данным эхокардиографии сердца – гипертрофия миокарда левого желудочка; при ультразвуковом обследовании внутренних органов: гепатомегалия (+1,5 см), признаки жирового гепатоза, признаки хронического холецистита, микролиты, фибротические изменения обеих почек; при выполнении рентгенографии левого тазобедренного сустава выявлена опухоль диафиза левой бедренной кости (рис. 1).

Выявленные изменения были расценены как объемный процесс. Для поиска источника или путей метастазирования были назначены дополнительные исследования.

Проведена эзофагогастроуденоскопия: признаки застойной гастропатии, эритематозной дуоденопатии; повторно выполнен клинический анализ крови: эритроциты – 3,4 x 10¹²/л; гемоглобин – 88 г/л; ЦП – 0,77; лейкоциты – 5,0 x 10⁹/л; эозинофилы – 3%; палочкоядерные - 5%; сегментоядерные - 58%; лимфоциты - 27%; моноциты - 7%; СОЭ – 3 мм/час, ретикулоциты – 0,8%; выполнена рентгенография нижнегрудного и пояснично-крестцового отделов позвоночника в двух проекциях: признаков деструкции тел позвонков не выявлено; проведена мультиспиральная компьютерная томография: признаки энхондромы левой бедренной кости (рис. 2).

Учитывая отсутствие данных за неопластическую патологию и выявленные изменения на компьютерной томографии, была рекомендована консультация хирурга и травматолога, после осмотра которых больной была рекомендована консультация в онкологическом центре и институте патологии позвоночника и суставов.

Больная была дообследована в условиях Харьковского областного клинического онкологического центра, где ей была проведена трепан-биопсия бедренной кости – опухолевая трансформация не выявлена.

Больная также была проконсультирована главным врачом института патологии позвоночника и суставов им. М.И. Ситенко АМН Украины, где ей была предложена госпитализация с целью дальнейшего обследования, установления генеза болевого синдрома, в результате чего установлен диагноз болезни Олье, назначено адекватное консервативное лечение в полном объеме, что способствовало значительному улучшению состояния больной.

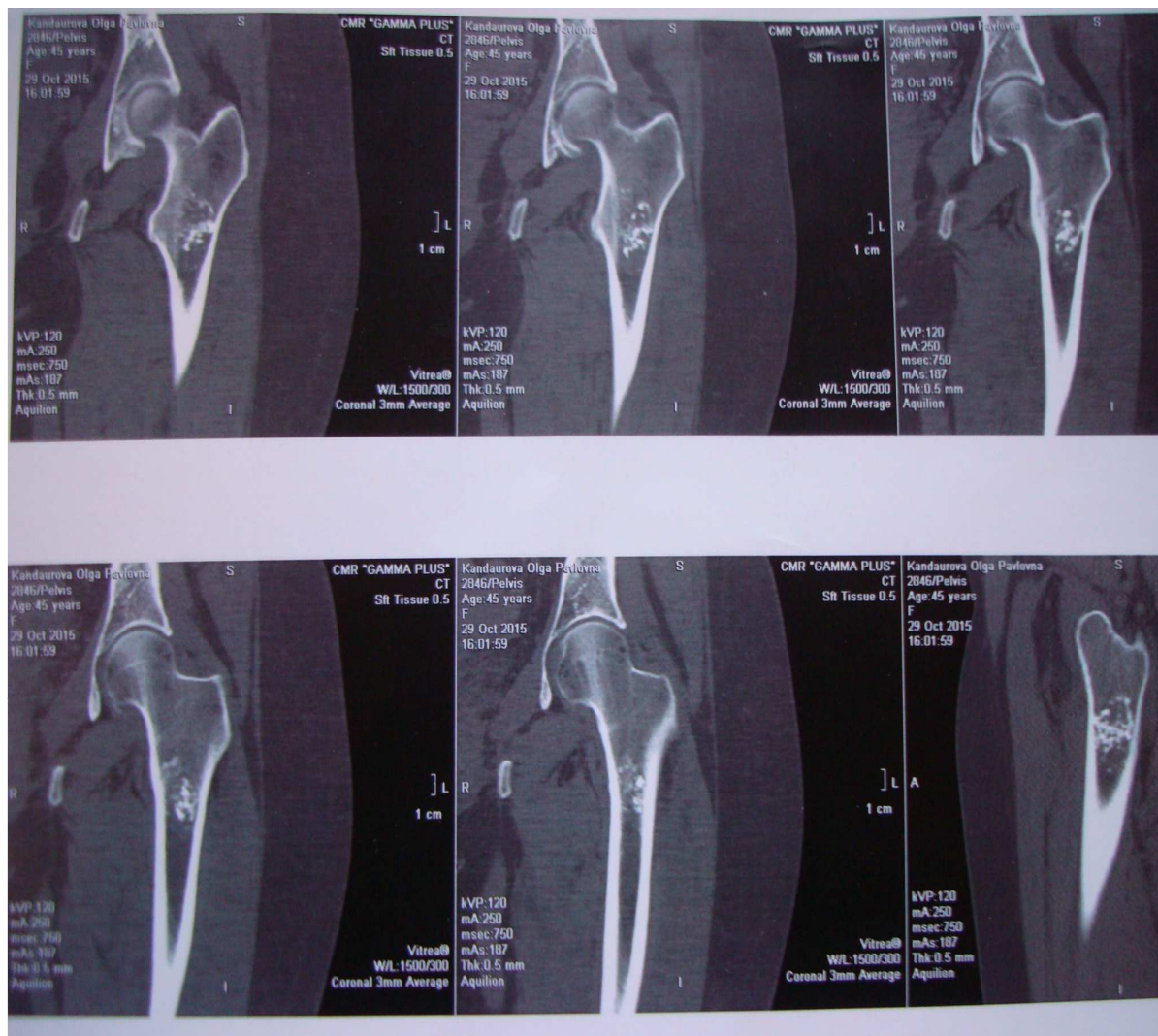


Рис. 2. Компьютерная томография левой бедренной кости.

Этот случай обратил на себя внимание благодаря наличию у больной среднего возраста впервые выявленной энхондромы бедренной кости с выраженным болевым синдромом. Учитывая редкую встречаемость данного синдрома в клинической практике и отсутствие четких алгоритмов ведения таких пациентов, данный клинический случай будет полезен для ознакомления врачам разных специальностей.

Литература

1. Булычева И.В. Костно-хрящевые экзостозы (остеохондромы) / И.В. Булычева [и др.] // Архив патологии. – 2008. – Т. 70 (1). – С. 58-61.
2. Семенова Л.А. Хондромы (энхондрома, периостальная хондрома, энхондроматоз) / Л.А. Семенова, И.В. Булычева // Архив патологии. – 2007. – Т. 69, № 5. – С. 45-48.
3. Chun K.A. Enchondroma of the Foot / K.A. Chun, S. Stephanie, J.Y. Choi [et al.] // J. Foot Ankle Surg. – 2015. – Vol. 54 (5). – P. 836-839.
4. Cerny M. Clinical images: enchondromatosis (Ollier disease) / M. Cerny, H.A. Rudiger, B. Aubry-Rozier [et al.] // Arthritis Rheum. – 2013. – Vol. 65 (11). – P. 2886.
5. Herget G.W. Insights into Enchondroma, Enchondromatosis and the risk of secondary Chondrosarcoma. Review of the literature with an emphasis on the clinical behaviour, radiology, malignant transformation and the follow up / G.W. Herget, P. Strohm, C. Rottenburger [et al.] // Neoplasma. – 2014. – Vol. 61 (4). – P. 365-78.

6. Khan S.H. Bone scintigraphy in Ollier's disease: A rare case report / S.H. Khan, T.A. Rather, P.A. Koul [et al.] // Indian J. Nucl. Med. – 2013. – Vol. 28 (4). – P. 226-229.
7. Kumar A. Ollier Disease: Pathogenesis, Diagnosis, and Management / A. Kumar, V.K. Jain, M. Bharadwaj, R.K. Arya // Orthopedics. – 2015. – Vol. 38 (6). – P. 497-506.

References

1. Bulycheva I.V. Kostno-hryashcheyve jekzostozy (osteohondromy) / I.V. Bulycheva [i dr.] // Arhiv patologii. – 2008. – T. 70 (1). – S. 58-61.
2. Semenova L.A. Hondromy (jenhondroma, periostal'naja hondroma, jenhondromatoz) / L.A. Semenova, I.V. Bulycheva // Arhiv patologii. – 2007. – T. 69, № 5. – S. 45-48.
3. Chun K.A. Enchondroma of the Foot / K.A. Chun, S. Stephanie, J.Y. Choi [et al.] // J. Foot Ankle Surg. – 2015. – Vol. 54 (5). – P. 836-839.
4. Cerny M. Clinical images: enchondromatosis (Ollier disease) / M. Cerny, H.A. Rudiger, B. Aubry-Rozier [et al.] // Arthritis Rheum. – 2013. – Vol. 65 (11). – P. 2886.
5. Herget G.W. Insights into Enchondroma, Enchondromatosis and the risk of secondary Chondrosarcoma. Review of the literature with an emphasis on the clinical behaviour, radiology, malignant transformation and the follow up / G.W. Herget, P. Strohm, C. Rottenburger [et al.] // Neoplasma. – 2014. – Vol. 61 (4). – P. 365-78.
6. Khan S.H. Bone scintigraphy in Ollier's disease: A rare case report / S.H. Khan, T.A. Rather, P.A. Koul [et al.] // Indian J. Nucl. Med. – 2013. – Vol. 28 (4). – P. 226-229.
7. Kumar A. Ollier Disease: Pathogenesis, Diagnosis, and Management / A. Kumar, V.K. Jain, M. Bharadwaj, R.K. Arya // Orthopedics. – 2015. – Vol. 38 (6). – P. 497-506.

Реферат

КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК ХВОРОБИ ОЛЬЄ З БОЛЬОВИМ СИНДРОМОМ

Молотягін Д.Г., Паштіані Р.В., Кудрик О.А., Кравчун П.Г.

Ключові слова: хондроматоз, хвороба Ольє, клінічний випадок.

Матеріал викладений на прикладі клінічного випадку. У жінки 36 років була діагностована хвороба Ольє. Цей випадок звернув на себе увагу завдяки наявності у хворої середнього віку вперше виявленої енхондроми стегнової кістки з вираженим больовим синдромом.

Summary

CLINICAL CASE OF OLLIER'S DISEASE WITH PAIN SYNDROME

Molotyagin D. H., Pashtiani R. V., Kudryk O. A., Kravchun P. G.

Key words: chondromatosis, Ollier's disease, clinical case.

This article describes a clinical case of Ollier's disease, which was diagnosed in a 36 year old woman. This case was paid attention to because the middle-aged female patient was first diagnosed to have a femoral enchondroma accompanied with severe pain syndrome.

УДК: 616.831-001-073.756.8-073.8:796.83

Муравський А.В., Земскова О.В.

ОСОБЛИВОСТІ МРТ ЗМІН У БОКСЕРІВ З ПЕРЕНЕСЕНИМИ ЧЕРЕПНО-МОЗКОВИМИ ТРАВМАМИ

Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика МОЗ України, Київ, Україна;

ДУ "Інститут нейрохірургії імені академіка А.П. Ромоданова НАМН України", Київ, Україна.

На сьогоднішній день недостатньо вивчені та проаналізовані нейровізуалізаційні зміни у боксерів, які перенесли черепно-мозкові травми (ЧМТ). Для виявлення таких змін найбільш інформативною є магнітно-резонансна томографія (МРТ). Мета дослідження – вивчити особливості МРТ змін у боксерів з перенесеними ЧМТ. Матеріали і методи. Проведено МРТ головного мозку 174 боксерам-любителям віком від 16 до 42 років, які перенесли повторні легкі ЧМТ в анамнезі. У контрольній групі обстежено 30 практично здорових людей аналогічного віку. Пацієнти аналізувались за статтю, віком, ваговою категорією, кількістю проведених поєдинків. Результати. Відзначено достовірне збільшення ширини бокових шлуночків (БШ) з двох сторін, III шлуночка та порожнини прозорої перегородки (ППП) у боксерів, серед яких домінували чоловіки. Мало місце збільшення ширини БШ з двох сторін, III шлуночка та ППП зі збільшенням віку, вагової категорії, кількості проведених поєдинків. Нормальна МРТ картина головного мозку частіше зустрічалась у боксерів-жінок, наймолодшій віковій групі. Відзначено наростання частоти розширення ППП зі збільшенням віку, кількості проведених поєдинків. Мало місце зростання частоти вогнищ зміненого МР-сигналу (субкортикально, перивентрикулярно) зі збільшенням віку. Частота арахноїдальних кист збільшувалась зі збільшенням вагової категорії, а частота дифузного розширення підпаутинних просторів наростала зі збільшенням кількості проведених поєдинків. Висновки. У боксерів, які перенесли в анамнезі повторні легкі ЧМТ, мають місце зміни за даними МРТ головного мозку як зі сторони лікворних шляхів, так і речовини головного мозку. Вивчення особливостей МРТ картини у боксерів дасть можливість прогнозувати їх змагальну діяльність, вчасно діагностувати порушення зі сторони головного мозку, провести необхідні лікувально-профілактичні заходи з метою попередження можливих віддалених наслідків травми.

Ключові слова: черепно-мозкова травма, боксер, магнітно-резонансна томографія.

Вступ

На сьогоднішній день недостатньо вивчені та проаналізовані особливості змін за даними магнітно-резонансної томографії (МРТ) у боксерів, які перенесли черепно-мозкові травми (ЧМТ) [5; 7]. Найбільш типовими знахідками за даними МРТ головного мозку при повторних ЧМТ, зокрема у боксерів, є атрофія мозкової речовини, наявність порожнини прозорої перегородки (ППП), вогнищеві ураження субкортикальної та перивентрикулярної білої речовини за типом гліозу [2; 3; 6; 8]. Однак, проведено мало досліджень серед боксерської популяції, які змогли б довести, що існує виражена кореляція між боксом і передбачуваними змінами при нейровізуа-

лізаційних дослідженнях [4].

Вивчення взаємозв'язку виявлених змін за даними МРТ головного мозку у боксерів за статтю, віком, ваговою категорією, кількістю проведених поєдинків дасть можливість прогнозувати розвиток подальших ускладнень зі сторони головного мозку та розробити методи їх профілактики.

Мета дослідження

Вивчити особливості МРТ змін у боксерів з перенесеними черепно-мозковими травмами.

Матеріали та методи

Дослідження проведено у діючих боксерів-любителів високої кваліфікації, які перенесли в

анамнезі повторні ЧМТ. На базі ДУ «Інститут нейрохірургії імені академіка А.П.Ромоданова» НАМН України» протягом 2010–2014 рр. обстежено 174 боксерів, з них чоловіків - 138 (79,31%), жінок - 36 (20,69%).

Критеріями включення до основної групи були: заняття боксом на професійному рівні (спортивне звання не нижче кандидата в майстри спорту), вік спортсменів (16-42 роки), наявність в анамнезі перенесених нокаутів (нокаунтів), достатній для участі в дослідженні освітній рівень спортсмена, отримання інформованої добровільної згоди на участь у дослідженні.

Критеріями виключення були: відсутність занять боксом на професійному рівні (спортивне звання нижче кандидата в майстри спорту), вік спортсменів (молодші 16 та старші за 42 роки), наявність соматичної та психічної патології, хронічних захворювань нервової системи, ознак гострого запалення, ревматичних та аутоімунних захворювань, зловживання алкоголем, відмова пацієнта від дослідження.

Серед обстежених боксерів було 31 кандидат в майстри спорту (17,82%), 83 - майстрів спорту (47,70%), 47 - майстрів спорту міжнародного класу (27,01%), 13 - заслужених майстрів спорту (7,47%). Вік представників основної групи коливався від 16 до 42 років, середній вік склав $22,29 \pm 2,36$ роки. Боксери у віковому діапазоні 16-20 років склали 66 (37,93%) осіб, 21-25 років - 67 (38,51%), більше 26 років - 41 (23,56%).

Боксерів-легковаговиків (48-63кг) було 56 (32,18%), середньоваговиків (64-80кг) - 73 (41,96%), важковаговиків (більше 81кг) - 45 (25,86%). Кількість проведених боксерських поєдинків у кожного з обстежених становила від 25 до 315, загальна кількість ЧМТ у вигляді перенесених нокаунтів (нокаутів) в залежності від тривалості спортивної кар'єри коливалась від 1 до 15. Серед досліджених боксерів 60 (34,48%) провели менше 100 поєдинків, 66 (37,93%) - 100–200 поєдинків, 48 (27,59%) - більше 200 поєдинків. Обстежувані боксери знаходилися у підготовчому періоді на тренувальному зборі.

Контрольну групу склали 30 чоловік віком від 18 до 32 років (середній вік $23,11 \pm 3,09$ роки), які не займалися боксом і не мали в анамнезі перенесених ЧМТ.

Структурні зміни речовини головного мозку, розміри, кількість та локалізація вогнищ зміненої щільності, зміни ліквороносних шляхів вивчалися методом МРТ. МРТ головного мозку проводили на апаратах «Magnetom Concerto» (Siemens, Німеччина) та «Intera 1,5 Tl» (Philips, Нідерланди) з індукцією магнітного поля відповідно 0,2 та 1,5 Тесла. Протокол МРТ-обстеження включав як стандартні послідовності, так і послідовності, що дозволяють отримати додаткову інформацію при візуалізації складних анатоміч-

них ділянок (наприклад, мосто-мозочковий кут, орбітальні структури, селярна зона, шишкоподібна залоза): T1 зважені зображення (33), T2 33, 3DT2-DRIVE послідовність з високим ступенем роздільної здатності (T2 weighted turbo spin echo sequence) в протоколі T2W VISTA у «Philips» (аналог у «Siemens» послідовність TRUFI - true fast imaging with steady-state free precession), T2 STIR та T1 STIR послідовності з пригніченням сигналу від жирової тканини (T1, T2 weighted inversion recovery based sequence with fat suppression), протоколи T2 FLAIR (T2 weighted fluid attenuated inversion recovery) та TIRM (turbo inversion recovery magnitude) з пригніченням МР-сигналу від вільної рідини. МРТ виконувалась без парамагнітного контрастування. Товщина зрізів становила 1-3 мм. Серії МР-томограм виконували в аксілярній, сагітальній та фронтальній проекціях.

При проведенні МРТ нами вивчалися наявність структурних змін головного мозку, вогнищ зміненого МР-сигналу, ознаки порушення ліквороциркуляції, зміни з боку лікворних шляхів та підпаутинних просторів (ПП), їхні поширеність і вираженість. Також вимірювались: індекс серединних структур (ІСС), ширина переднього рогу бокового шлуночка (БШ) на рівні отвору Монро, ширина ІІІ шлуночка, при наявності - ширина ППП. В нормі ІСС складає >4 , ширина переднього рогу БШ <12 мм (на рівні отвору Монро) у дорослих до 40 років, ширина ІІІ шлуночка <7 мм у дорослих до 60 років [1]. Якщо різниця в показниках ширини передніх рогів БШ на рівні отвору Монро складала більше 2мм, вважали, що має місце асиметрія БШ. Якщо ширина ППП складала більше 2мм, вважали, що має місце розширення ППП.

Для обробки і статистичного аналізу результатів дослідження використовували статистичну програму SPSS 13.0 для Windows. Розраховували: середні значення, стандартне відхилення, стандартну похибку середньої величини, 95% довірчі межі. Кореляційний аналіз проводили за методом Пірсона (параметричний метод) та за Спірменом (непараметричний метод). Нульову гіпотезу (про відсутність відмінностей між змінними) відкидали при $p < 0,05$.

Результати та їх обговорення

МРТ зміни зі сторони головного мозку, які мали місце у представників основної та контрольної групи, ми аналізували за кількісними та якісними характеристиками. Кількісні зміни характеризували розміри шлуночкової системи. Якісні зміни відображали зміни зі сторони лікворних шляхів та мозкової речовини.

Проаналізовані розміри шлуночкової системи як у представників основної, так і контрольної групи знаходились в межах норми. Для основної

групи характерним було достовірне збільшення ширини БШ з двох сторін, ширини ІІІ шлуночка, ширини ППП в порівнянні з контрольною групою (табл. 1). Показник ІСС у боксерів був нижчим, ніж в контрольній групі.

Характеризуючи гендерні особливості розмірів шлуночкової системи, можна відзначити, що мало місце достовірне збільшення ширини правого БШ, ІІІ шлуночка та ППП у боксерів-чоловіків в порівнянні з боксерами-жінками. Ши-

рина лівого БШ у чоловіків-боксерів також перевищувала показники боксерів-жінок, однак дана різниця не була статистично достовірною. Не виявлено вираженої різниці в показниках ІСС за статевими ознаками. Встановлено зворотній кореляційний зв'язок між шириною правого БШ, ІІІ шлуночка та статтю ($r=-0,29$, $p<0,05$) та ($r=-0,36$, $p<0,01$) відповідно. Виявлено зворотній кореляційний зв'язок між шириною ППП та статтю ($r=-0,32$, $p<0,01$).

Таблиця 1
Розміри шлуночкової системи у боксерів

Групи	к-ть, n	Розміри шлуночкової системи, мм				
		ІСС	Ширина БШ справа	Ширина БШ зліва	Ширина ІІІ шлуночка	Ширина ППП
Основна група	174	4,79±0,06	5,76±0,11 **	5,69±0,12 **	4,32±0,10 **	1,96±0,14 **
Контрольна група	30	5,05±0,16	4,50±0,21	4,48±0,21	3,66±0,12	1,07±0,15
Розподіл за статтю						
Чоловіки	138	4,80±0,07	5,91±0,12 #	5,78±0,13	4,50±0,11 ##	2,17±0,17 ##
Жінки	36	4,79±0,11	5,20±0,26	5,34±0,29	3,65±0,15	1,17±0,16
Розподіл за віком						
16-20 років	66	4,88±0,10	5,71±0,18	5,63±0,21	4,10±0,14	1,74±0,14
21-25 років	67	4,83±0,09	5,74±0,19	5,64±0,19	4,27±0,15	1,90±0,23
> 26 років	41	4,60±0,11	5,87±0,23	5,85±0,21	4,76±0,26	2,42±0,40
Розподіл за ваговою категорією						
Легковаговики	56	4,73±0,09	5,65±0,21	5,48±0,23	3,90±0,16 ▽	1,62±0,16
Середньоваговики	73	4,77±0,09	5,66±0,15	5,62±0,16	4,26±0,16 ▽▽	1,95±0,21
Важковаговики	45	4,92±0,14	6,07±0,25	6,05±0,25	4,94±0,21	2,40±0,37
Розподіл за кількістю проведених поєдинків						
< 100 поєдинків	60	4,73±0,10	5,55±0,17	5,69±0,21	4,21±0,15	1,35±0,12 ^°
100-200 поєдинків	66	4,87±0,09	5,75±0,18	5,65±0,16	4,33±0,16	2,13±0,23
> 200 поєдинків	48	4,78±0,12	6,05±0,24	5,74±0,27	4,45±0,22	2,49±0,36

Примітки: ** - достовірна різниця з групою контролю ($p<0,01$); # - достовірна різниця з групою жінок ($p<0,05$); ## - достовірна різниця з групою жінок ($p<0,01$); ▽ - достовірна різниця з групою середньоваговикив ($p<0,05$); ▽▽ - достовірна різниця з групою важковаговикив ($p<0,01$); ^ - достовірна різниця з групою, яка провела 100-200 поєдинків ($p<0,05$); ° - достовірна різниця з групою, яка провела >200 поєдинків ($p<0,01$).

Оцінюючи залежність розмірів шлуночкової системи від віку, звертає на себе увагу збільшення ширини БШ з двох сторін, ІІІ шлуночка та ППП з віком. Відзначено зниження показників ІСС зі збільшенням віку. Достовірний позитивний кореляційний зв'язок виявлено між шириною ІІІ шлуночка, ППП і віком ($r=0,36$, $p<0,01$) та ($r=0,29$, $p<0,05$) відповідно. Зворотній кореляційний зв'язок зафіксовано при аналізі ІСС та віку ($r=-0,25$, $p<0,05$).

Відзначено наростання показників ІСС зі збільшенням вагової категорії. Ширина БШ з двох сторін, ІІІ шлуночка, ППП збільшувались зі збільшенням вагової категорії. Спостерігається достовірне зменшення ширини ІІІ шлуночка у боксерів-легковаговикив в порівнянні з середньоваговикими та достовірне зменшення у боксерів-середньоваговикив в порівнянні з важковаговикими. Позитивний кореляційний зв'язок виявлено між шириною лівого БШ, шириною ІІІ шлуночка та ваговою категорією ($r=0,25$, $p<0,05$) та ($r=0,40$, $p<0,01$) відповідно. Кореляційний зв'язок встановлено між шириною ППП та ваговою категорією ($r=0,26$, $p<0,05$).

Має місце збільшення ширини БШ з двох сторін, ІІІ шлуночка та ППП зі збільшенням кіль-

кості проведених поєдинків. Найменші показники ІСС зустрічались у боксерів, які провели менше 100 поєдинків. Ширина ППП була достовірно зменшена у боксерів, які провели < 100 поєдинків в порівнянні з групами, які провели 100-200 поєдинків та > 200 поєдинків. Встановлено позитивний кореляційний зв'язок між шириною ППП та кількістю проведених поєдинків ($r=0,34$, $p<0,01$).

Зміни за даними МРТ головного мозку у представників основної групи мали місце як зі сторони лікворних шляхів, так і мозкової речовини. Можна зауважити, що асиметрія БШ, арахноїдальна киста та киста шишкоподібної залози, вогнищеві зміни інтенсивності МР-сигналу (субкортикально, перивентрикулярно, мозочка) зустрічались тільки у боксерів (табл. 2). За частотою серед МРТ змін у представників основної групи домінували розширення ППП, конвекситальне та дифузне розширення підпаутинних просторів. Відповідні зміни зі сторони лікворних шляхів зустрічались і в контрольній групі, але значно рідше.

Нормальна МРТ картина головного мозку у представників основної групи зустрічалась в 43,10% випадків, в той час як в групі контролю –

86,67%.

Аналізуючи зміни за даними МРТ головного мозку за гендерними особливостями, можна зробити висновок, що нормальна МРТ картина частіше спостерігалась у боксерів-жінок (50,00%) в порівнянні з боксерами-чоловіками (41,30%). По частоті зустрічаємості серед боксерів-чоловіків в порівнянні з боксерами-жінками домінували розширення ППП, асиметрія БШ. Тільки у боксерів-чоловіків мали місце арахноїдальні кисти, перивентрикулярні боковим шлуночкам

вогнища та вогнище в мозочку. Серед боксерів-жінок в порівнянні з боксерами-чоловіками частіше зустрічались – дифузне розширення конвексимальних підпаутинних просторів, кисти шишкоподібної залози, вогнища субкортикальної локалізації. Встановлено позитивний кореляційний зв'язок між частотою зустрічаємості кист шишкоподібної залози та статтю ($r=0,27, p<0,05$). Зворотній кореляційний зв'язок зафіксовано при аналізі частоти розширення ППП та статі ($r=0,26, p<0,05$).

Таблиця 2

Зміни за даними МРТ головного мозку у боксерів в залежності від статі

Зміни за даними МРТ	Основна група, n=174		Чоловіки, n=138		Жінки, n=36		Контрольна група, n=30	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Асиметрія БШ	16	9,20	13	9,42	3	8,33	-	-
Розширення ППП	54	31,03	48	34,78	6	16,67	2	6,67
Дифузне розширення ПП	15	8,62	11	7,97	4	11,11	1	3,33
Розширення конвексимальних ПП	38	21,84	29	21,01	9	25,00	1	3,33
Киста арахноїдальна	7	4,02	7	5,07	-	-	-	-
Киста шишкоподібної залози	5	2,87	2	1,45	3	8,33	-	-
Вогнища субкортикально	3	1,72	2	1,45	1	2,78	-	-
Вогнища перивентрикулярно	4	2,30	4	2,90	-	-	-	-
Вогнища в мозочку	1	0,57	1	0,72	-	-	-	-
Норма	75	43,10	57	41,30	18	50,00	26	86,67

Нормальна МРТ картина головного мозку частіше зустрічається у наймолодшій віковій групі (16-20 років) (табл. 3). Зі збільшенням вікової категорії характерно збільшення частоти випадків розширення ППП, арахноїдальних кист, вогнищ субкортикальної та перивентрикулярної локалізації. Має місце зниження частоти зустрічаємості асиметрії БШ зі збільшенням віку. Вогнище в мозочку мало місце тільки у віковій групі (більше 26

років).

Виявлений позитивний кореляційний зв'язок між розширенням ППП та віковими групами ($r=0,28, p<0,05$). Кореляційний зв'язок встановлено між частотою зустрічаємості субкортикальних та перивентрикулярних вогнищ та віковими групами - ($r=0,31, p<0,01$) і ($r=0,28, p=0,05$) відповідно.

Таблиця 3

Зміни за даними МРТ головного мозку у боксерів в залежності від віку

Зміни за даними МРТ	Основна група, n=174		16-20 років, n=66		21-25 років, n=67		Більше 26 років, n=41		Контрольна група, n=30	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Асиметрія БШ	16	9,20	8	12,12	7	10,45	1	2,44	-	-
Розширення ППП	54	31,03	15	22,73	23	34,33	16	39,02	2	6,67
Дифузне розширення ПП	15	8,62	4	6,06	7	10,45	4	9,76	1	3,33
Розширення конвексимальних ПП	38	21,84	16	24,24	13	19,40	9	21,96	1	3,33
Киста арахноїдальна	7	4,02	1	1,52	3	4,48	3	7,32	-	-
Киста шишкоподібної залози	5	2,87	3	4,55	2	2,99	-	-	-	-
Вогнища субкортикально	3	1,72	-	-	1	1,49	2	4,88	-	-
Вогнища перивентрикулярно	4	2,30	-	-	1	1,49	3	7,32	-	-
Вогнища в мозочку	1	0,57	-	-	-	-	1	2,44	-	-
Норма	75	43,10	32	48,48	26	38,81	17	41,46	26	86,67

Частота зустрічаємості нормальної МРТ картини головного мозку зменшувалась зі збільшенням вагової категорії (табл. 4). Має місце збільшення випадків розширення ППП зі збільшенням вагової категорії. Асиметрія БШ, дифузне розширення ПП частіше зустрічались серед легковаговиків. Для середньоваговиків найбільш характерними були кисти шишкоподібної залози,

вогнища, які розташовувались перивентрикулярно, субкортикально та в мозочку. Для важковаговиків характерна частіша зустрічаємість розширення конвексимальних ПП, арахноїдальних кист.

Має місце позитивний кореляційний зв'язок між частотою зустрічаємості арахноїдальних кист та ваговою категорією ($r=0,27, p<0,05$).

Таблиця 4

Зміни за даними МРТ головного мозку у боксерів в залежності від вагової категорії

Зміни за даними МРТ	Основна група, n=174		Легко-ваговики, n=56		Середньо-ваговики, n=73		Важко-ваговики, n=45		Контрольна група, n=30	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Асиметрія БШ	16	9,20	9	16,07	2	2,74	5	11,11	-	-
Розширення ППП	54	31,03	13	23,21	24	32,88	17	37,78	2	6,67
Дифузне розширення ПП	15	8,62	7	12,50	3	4,11	5	11,11	1	3,33
Розширення конвекситальних ПП	38	21,84	13	23,21	13	17,81	12	26,67	1	3,33
Киста арахноїдальна	7	4,02	-	-	3	4,11	4	8,89	-	-
Киста шишкоподібної залози	5	2,87	2	3,57	3	4,11	-	-	-	-
Вогнища субкортикально	3	1,72	-	-	2	2,74	1	2,22	-	-
Вогнища перивентрикулярно	4	2,30	-	-	4	5,48	-	-	-	-
Вогнища в мозочку	1	0,57	-	-	1	1,37	-	-	-	-
Норма	75	43,10	27	48,21	30	41,10	18	40,00	26	86,67

Частота зустрічальності нормальної МРТ картини головного мозку зменшувалась зі збільшенням кількості проведених поєдинків (табл. 5). Має місце збільшення частоти розширення ППП, дифузного розширення ПП, кист шишкоподібної залози, субкортикальних та перивентрикулярних вогнищ зі збільшенням кількості проведених поєдинків. Арахноїдальні кисти частіше зустрічались серед боксерів, які провели менше 100 поєдинків. Розширення конвекситальних ПП було більш характерним для групи, яка провела 100-200 поєдинків. Асиметрія БШ найчастіше зустрічалась серед групи боксерів, яка провела біль-

ше 200 поєдинків. Вогнища в мозочку мали місце тільки в групі боксерів, яка провела більше 200 поєдинків.

Виявлений зворотній кореляційний зв'язок між нормальною МРТ картиною та кількістю проведених поєдинків ($r=-0,20$, $p<0,01$). Встановлено позитивний достовірний кореляційний зв'язок між розширенням ППП, перивентрикулярними боковим шлуночкам вогнищами та кількістю проведених поєдинків ($r=0,38$, $p<0,01$) і ($r=0,26$, $p<0,05$) відповідно. Має місце кореляційний зв'язок між частотою дифузного розширення ПП та кількістю поєдинків ($r=0,26$, $p<0,05$).

Таблиця 5

Зміни за даними МРТ головного мозку у боксерів в залежності від кількості проведених поєдинків

Зміни за даними МРТ	Основна група, n=174		< 100 поєдинків, n=60		100-200 поєдинків, n=66		> 200 поєдинків, n=48		Контрольна група, n=30	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Асиметрія БШ	16	9,20	5	8,33	4	6,06	7	14,58	-	-
Розширення ППП	54	31,03	11	18,33	21	31,82	22	45,83	2	6,67
Дифузне розширення ПП	15	8,62	3	5,00	4	6,06	8	16,67	1	3,33
Розширення конвекситальних ПП	38	21,84	12	20,00	18	27,27	8	16,67	1	3,33
Киста арахноїдальна	7	4,02	3	5,00	3	4,55	1	2,08	-	-
Киста шишкоподібної залози	5	2,87	1	1,67	2	3,03	2	4,17	-	-
Вогнища субкортикально	3	1,72	-	-	1	1,52	2	4,17	-	-
Вогнища перивентрикулярно	4	2,30	-	-	1	1,52	3	6,25	-	-
Вогнища в мозочку	1	0,57	-	-	-	-	1	2,08	-	-
Норма	75	43,10	34	56,67	26	39,39	15	31,25	26	86,67

Таким чином, аналізуючи дані МРТ у представників основної та контрольної групи, можна зробити наступні висновки. Відзначено достовірне збільшення ширини БШ з двох сторін, III шлуночка та ППП у боксерів, серед яких домінували чоловіки. Мало місце збільшення ширини БШ з двох сторін, III шлуночка та ППП зі збільшенням віку, вагової категорії, кількості проведених поєдинків. Збільшення показників ІСС спостерігалось зі збільшенням вагової категорії та зменшенням віку. Нормальна МРТ картина головного мозку частіше зустрічалась у боксерів-жінок наймолодшої вікової групи (16-20 років), частота зустрічальності нормальної МРТ картини головного мозку зменшувалась зі збільшенням вагової категорії та кількості проведених поєдинків. Відзначено наростання частоти розширення ППП зі збільшенням віку, кількості проведених поєдинків. Мало місце зростання частоти субкортикальних і перивентрикулярних вогнищ зі збільшенням віку, останні зростали також зі збіль-

шенням кількості проведених поєдинків. Частота арахноїдальних кист збільшувалась зі збільшенням вагової категорії, а частота дифузного розширення ПП наростала зі збільшенням кількості проведених поєдинків.

Висновки

Проведення МРТ дослідження на початку кар'єри боксера є доцільним для виключення вже існуючих змін зі сторони головного мозку, ці дані стануть основою для порівняння в майбутньому. У боксерів, які перенесли в анамнезі повторні легкі ЧМТ, мають місце зміни за даними МРТ головного мозку як зі сторони лікворних шляхів, так і речовини головного мозку. Вивчення особливостей МРТ картини у боксерів дасть можливість прогнозувати їх змагальну діяльність, вчасно діагностувати порушення зі сторони головного мозку, провести необхідні лікувально-профілактичні заходи з метою попередження можливих віддалених наслідків травми.

Література

1. Мёллер Т.Б. Норма при КТ- и МРТ-исследованиях / Т.Б. Мёллер, Э. Райф. - М.: МЕДпресс-информ, 2013. - 256 с.
2. Aviv R.I. Cavum septi pellucidi in boxers / R.I.Aviv, G.Tomlinson, B.Kendall // *Can.Assoc.Radiol.J.* - 2010. - V.61. - P.29-32.
3. Förstl H. Boxing-acute complications and late sequelae: from concussion to dementia / H.Förstl, C.Haass, B.Hemmer [et al.] // *Dtsch.Arztbl.Int.* - 2010. - V.107. - P.835-839.
4. Handratta V. Neuroimaging findings and brain-behavioral correlates in a former boxer with chronic traumatic brain injury / V.Handratta, E.Hsu, J.Vento // *Neurocase.* - 2010. - V.16. - P.125-134.
5. Hart M.G. Boxing sparring complicated by an acute subdural haematoma and brainstem haemorrhage / M.G.Hart, R.A.Trivedi, P.J.Hutchinson // *Br.J.Neurosurg.* - 2012. - V.26. - P.776-778.
6. Hasiloglu Z.I. Cerebral microhemorrhages detected by susceptibility-weighted imaging in amateur boxers / Z.I.Hasiloglu, S.Albayram, H.Selcuk // *Am.J.Neuroradiol.* - 2011. - V.32. - P.99-102.
7. Kushi H. Acute subdural hematoma because of boxing / H.Kushi, T.Saito, Y.Sakagami [et al.] // *J.Trauma.* - 2009. - V.66. - P.298-303.
8. Orrison W. Traumatic brain injury: a review and high-field MRI findings in 100 unarmed combatants using a literature-based checklist approach / W.Orrison, E.Hanson, T.Alamo // *J.Neurotrauma.* - 2009. - V.26. - P.689-701.

References

1. Möller T.B. The rate at CT- and MRI-study / T.B.Möller, E.Rayf. - M.: MEDpress-inform, 2013. - 256 s.
2. Kushi H. Acute subdural hematoma because of boxing / H.Kushi, T.Saito, Y.Sakagami [et al.] // *J.Trauma.* - 2009. - V.66. - P.298-303.
3. Aviv R.I. Cavum septi pellucidi in boxers / R.I.Aviv, G.Tomlinson, B.Kendall // *Can.Assoc.Radiol.J.* - 2010. - V.61. - P.29-32.
4. Förstl H. Boxing-acute complications and late sequelae: from concussion to dementia / H.Förstl, C.Haass, B.Hemmer [et al.] // *Dtsch.Arztbl.Int.* - 2010. - V.107. - P.835-839.
5. Handratta V. Neuroimaging findings and brain-behavioral correlates in a former boxer with chronic traumatic brain injury / V.Handratta, E.Hsu, J.Vento // *Neurocase.* - 2010. - V.16. - P.125-134.
6. Hart M.G. Boxing sparring complicated by an acute subdural haematoma and brainstem haemorrhage / M.G.Hart, R.A.Trivedi, P.J.Hutchinson // *Br.J.Neurosurg.* - 2012. - V.26. - P.776-778.
7. Hasiloglu Z.I. Cerebral microhemorrhages detected by susceptibility-weighted imaging in amateur boxers / Z.I.Hasiloglu, S.Albayram, H.Selcuk // *Am.J.Neuroradiol.* - 2011. - V.32. - P.99-102.
8. Orrison W. Traumatic brain injury: a review and high-field MRI findings in 100 unarmed combatants using a literature-based checklist approach / W.Orrison, E.Hanson, T.Alamo // *J.Neurotrauma.* - 2009. - V.26. - P.689-701.

Реферат

ОСОБЕННОСТИ МРТ ИЗМЕНЕНИЙ У БОКСЕРОВ С ПЕРЕНЕСЕННЫМИ ЧЕРЕПНО-МОЗГОВЫМИ ТРАВМАМИ

Муравский А.В., Земскова О.В.

Ключевые слова: черепно-мозговая травма, боксер, магнитно-резонансная томография.

Вступление. На сегодняшний день недостаточно изучены и проанализированы нейровизуализационные изменения у боксеров, которые перенесли черепно-мозговые травмы (ЧМТ). Для выявления таких изменений наиболее информативной является магнитно-резонансная томография (МРТ). Цель исследования – изучить особенности МРТ изменений у боксеров с перенесенными ЧМТ. Материалы и методы. Проведено МРТ головного мозга 174 боксерам-любителям в возрасте от 16 до 42 лет, которые перенесли повторные легкие ЧМТ в анамнезе. В контрольной группе обследовано 30 практически здоровых людей аналогичного возраста. Пациенты анализировались по полу, возрасту, весовой категорией, количеству проведенных поединков. Результаты. Отмечено достоверное увеличение ширины боковых желудочков (БЖ) с двух сторон, III желудочка и полости прозрачной перегородки (ППП) у боксеров, среди которых доминировали мужчины. Имело место увеличение ширины БЖ с двух сторон, III желудочка и ППП с увеличением возраста, весовой категории, количества проведенных поединков. Нормальная МРТ картина головного мозга чаще встречалась у боксеров-женщин, младшей возрастной группы. Отмечено нарастание частоты расширения ППП с увеличением возраста, количества проведенных поединков. Имел место рост частоты очагов измененного МР-сигнала (субкортикально, перивентрикулярно) с увеличением возраста. Частота арахноидальных кист увеличивалась с увеличением весовой категории, а частота диффузного расширения подпаутинных пространств нарастала с увеличением количества проведенных поединков. Выводы. У боксеров, перенесших в анамнезе повторные легкие ЧМТ, имеют место изменения по данным МРТ головного мозга как со стороны ликворных путей, так и вещества головного мозга. Изучение особенностей МРТ картины у боксеров даст возможность прогнозировать их соревновательную деятельность, своевременно диагностировать нарушения со стороны головного мозга, провести необходимые лечебно-профилактические мероприятия с целью предупреждения возможных отдаленных последствий травм.

Summary

PECULIARITIES OF MRI CHANGES IN BOXERS WITH CRANIOCEREBRAL INJURIES IN PAST HISTORY

Muravskiy A.V., Zemskova O.V..

Key words: traumatic brain injury, boxer, MRI.

To date neuroimaging changes in boxers with traumatic cerebral injury (TCI) are still insufficiently studied and analyzed. Magnetic resonance imaging (MRI) is the most informative technique to detect these changes. The aim of the study was to explore the features of MRI changes in boxers with TCI in past history. Materials and methods. 174 amateur boxers aged 16 to 42 years who have had repeated mild TCI in past history passed through a procedure of MRI of the brain. The control group included 30 healthy people of similar age. Patients were distributed according to sex, age, weight categories, the number of matches held. Results. There was a significant increase in the width of the lateral ventricles (LV) astride, III ventricle and cavity of the septum pellucidum (CSP) in boxers, predominantly in men. There was increase in the width of LV bilaterally, III ventricle and CSP associated with the increase of age, weight category, the number of matches. Normal MRI of the brain occurred more frequently in boxers-women, the youngest age group. There was significant increase in the frequency expansion of the CSP with increasing age, the number of matches. There was increased incidence of foci of altered MR signal (subcortical, periventricular) associated with increasing age. The frequency of arachnoid cysts increased with increasing weight category, and the

frequency of diffuse extension subarachnoid spaces increased with the growth of number of matches. Conclusions. The boxers, who have had a history of repeated mild TCI, demonstrated the changes in brain MRI bilateral changes in cerebrospinal fluid and brain substance. The study of the peculiarities of the MRI pictures in the boxers will give the opportunity to forecast their competitive activity to diagnose abnormalities of the brain, to develop the necessary treatment and preventive measures to avoid possible long-term traumatic complications.

УДК 618.3:616.98:578.825.13+618.33/.36-008:612.018

Пекарь А.Ю., Міцода Р.М.

ОЦІНКА ГОРМОНАЛЬНОГО СТАНУ ФЕТОПЛАЦЕНТАРНОГО КОМПЛЕКСУ У ВАГІТНИХ ІЗ ЕПШТЕЙНА-БАРР ВІРУСНОЮ ІНФЕКЦІЄЮ

ДВНЗ «Ужгородський національний університет»

Вірус Епштейна-Барр (ЕБВ) розповсюджений всюди, антитіла до вірусу виявлені в усіх досліджуваних популяціях, ним заражено 90 % населення земної кулі. Епштейна-Барр вірусна інфекція (ЕБВ-інфекція) може бути причиною розвитку різних патологічних станів, має високу питому вагу в структурі внутрішньоутробних інфекцій. З метою проведення оцінки гормонального стану фетоплацентарного комплексу у 106 вагітних із ЕБВ-інфекцією вивчено ендокринологічні показники. Встановлено, що у вагітних із реактивацією ЕБВ-інфекції протягом гестаційного процесу характерні вірогідні дисгормональні порушення: прогресивне зниження рівня естріолу до $23,8 \pm 1,6$ нмоль/л, плацентарного лактогену до $299,5 \pm 16,2$ нмоль/л та прогестерону до $348,6 \pm 12,5$ нмоль/л на фоні одночасного підвищення вмісту кортизолу до $989,3 \pm 15,6$ нмоль/л. Це свідчить про розвиток плацентарної дисфункції.

Ключові слова: гормони, фетоплацентарний комплекс, вагітність, Епштейна-Барр вірусна інфекція.

Дослідження виконано у відповідності до плану програми науково-дослідних робіт кафедри охорони материнства та дитинства факультету післядипломної освіти та доуніверситетської підготовки Ужгородського національного університету «Оцінка та шляхи покращення репродуктивного здоров'я жінки, перинатальні аспекти вагітності в умовах нестачі їду і екологічного навантаження» (державний реєстраційний № 0110U001968).

Вступ

Останніми роками спостерігається зростання кількості хворих, які страждають від хронічних рецидивуючих герпесвірусних інфекцій, особливо зумовлених вірусом Епштейна-Барр (ЕБВ). Інфікованість ЕБВ поширена глобально, майже у 90% населення у віці старше 30 років виявляють специфічні антитіла, близько 50% населення переносять інфекційний мононуклеоз в дитячому або підлітковому віці в маніфестній формі, інша частина населення в атипівій: стертії або латентній формі [1, 4].

ЕБВ виділяється з організму хворого або вірусоносія з орофарингеальним секретом, що є основним джерелом інфікування. Шляхи передачі вірусу різноманітні: повітряно-краплинний, контактний-побутовий, трансфузійний, статевий, трансплацентарний [3, 6]. Первинне інфікування призводить до довічної хронічної персистенції збудника [4, 5].

Хронічна ЕБВ-інфекція належить до найбільш актуальних проблем сучасності, що пов'язано з широким епідемічним поширенням захворювання, тривалим його перебігом з періодичною реактивацією інфекційного процесу, можливістю розвитку ускладнень і несприятливих результатів (онкозахворювання, аутоімунна патологія), труднощами в діагностиці, розвитком даної інфекції у 20-35% осіб після гострої фази інфекційного процесу [5, 6].

При гострій або активній інфекції переважає літична реплікація вірусу, що призводить до за-

гибелі, лізису клітини-хазяїна. Літичні форми ЕБВ-інфекції є загрозливим чинником розвитку переривання вагітності, передчасних пологів, а також внутрішньоутробного інфікування (ВУІ) плода. У структурі ВУІ ЕБВ-інфекція займає важливе місце, складаючи 50% [1, 5].

Важлива роль у забезпеченні нормального перебігу вагітності належить функції плацентарного комплексу, який синтезує ряд гормонів. Розвиток синдрому плацентарної недостатності обумовлений розладом фізіологічної взаємодії між материнським, плацентарним та плодовим компонентами фетоплацентарної системи. При цьому розвиваються дистрофічні зміни у плаценті, що супроводжуються розладом її ферментативної та гормональної функції. Порушення гормональної функції плацентарного комплексу, які оцінюються за зміною рівня гормонів, що продукуються ним, лежать в основі патогенезу різноманітних ускладнень вагітності, в тому числі і при різній акушерській патології [2].

Мета дослідження

Вивчити ендокринологічні показники для проведення оцінки гормонального стану фетоплацентарного комплексу у вагітних із Епштейна-Барр вірусною інфекцією.

Матеріали та методи дослідження

Для вирішення поставленої мети обстежено 106 вагітних із ЕБВ-інфекцією, які перебували на лікуванні у відділенні екстрагенітальної патології Ужгородського міського пологового будинку. До

основної групи увійшли вагітні із реактивацією ЕБВ-інфекції (71 жінка). Контрольну групу склали 35 вагітних із латентною ЕБВ-інфекцією, без обтяженого акушерсько-гінекологічного анамнезу, гестаційних ускладнень та соматичної патології. У всіх цих вагітних протягом гестаційного процесу визначали в периферичній крові рівень гормонів: естріолу, прогестерону, кортизолу та плацентарного лактогену. Визначення гормонів проводили шляхом імуноферментного аналізу з використанням тест-систем.

Результати досліджень оброблено за допомогою пакету прикладних програм «Statistica». Для оцінки достовірності (р) різниці між групами показників використовувався t-критерій Стьюдента. У науковій роботі був прийнятий рівень достовірності $p < 0,05$.

Середній вік жінок основної групи склав $27,4 \pm 1,3$ роки, контрольної – $23,5 \pm 1,6$ років ($p < 0,05$).

Результати та їх обговорення

Згідно отриманих результатів, основним ускладненням I половини вагітності у жінок із реактивацією ЕБВ-інфекції є загроза переривання вагітності у 56,3% випадків, на відміну від вагітних із латентною ЕБВ-інфекцією, в яких загроза переривання вагітності зустрічалася у 5,7% ($p < 0,05$) випадків. У II половині вагітності у основній групі вагітних одним із основних ускладнень була загроза передчасних пологів – 53,5% проти 8,6% ($p < 0,05$) у групі контролю. Особливо звертає на себе увагу частота ускладнень з боку плода у жінок основної групи: синдром затримки розвитку плода – 39,4% проти 2,8% ($p < 0,05$) у контрольній групі та дистрес плода – 16,9% у основній групі проти 2,8% ($p < 0,05$) у групі конт-

ролю. Слід відмітити, що 50,7% дітей від матерів із реактивацією ЕБВ-інфекції народились з малою масою при народженні та 49,3% були недоношеними. В жінок із латентною ЕБВ-інфекцією мала маса новонародженого спостерігалась тільки в одному випадку – 2,8% ($p < 0,05$), недоношених новонароджених не було.

Оцінка ендокринної функції плаценти у цих вагітних проводилася за рівнем гормонів фетоплацентарного комплексу у таких термінах: 18 – 20, 28 – 30 та 34 – 36 тижнів вагітності.

Аналіз досліджуваних параметрів у 18 – 20 тижнів вагітності показав відсутність достовірних відмінностей з боку ендокринологічних показників між групами досліджуваних вагітних ($p > 0,05$).

Оцінюючи ендокринологічні показники гормональної функції плаценти в 28 – 30 тижнів вагітності (табл. 1) виявлено, що розпочинаючи з 28 тижнів вагітності, рівень прогестерону у вагітних основної групи становив – $312,6 \pm 27,2$ нмоль/л і був достовірно нижче, ніж у жінок контрольної групи – $685,7 \pm 25,3$ нмоль/л ($p < 0,05$). Спостерігалось вірогідне зниження рівня естріолу до $24,5 \pm 1,3$ нмоль/л у основній групі вагітних, порівняно з групою контролю, в якій концентрація естріолу склала $46,8 \pm 1,2$ нмоль/л ($p < 0,05$) при одночасному збільшенні вмісту кортизолу до $986,2 \pm 13,4$ нмоль/л проти $451,5 \pm 19,2$ нмоль/л у контрольній групі ($p < 0,05$).

Це можливо пояснити тим, що в ці терміни фетоплацентарний комплекс (ФПК) продовжує знаходитись в стані напруження. Клінічно це проявлялось у симптомах загрози передчасних пологів у 53,5% спостережень у вагітних основної групи.

Таблиця 1
Ендокринологічні показники в 28-30 тижнів вагітності (нмоль/л)

Показник	Групи жінок	
	Контрольна група (n=35)	Основна група (n=71)
Естріол	$46,8 \pm 1,2$	$24,5 \pm 1,3^*$
Прогестерон	$685,7 \pm 25,3$	$312,6 \pm 27,2^*$
Кортизол	$451,5 \pm 19,2$	$986,2 \pm 13,4^*$
Плацентарний лактоген	$264,2 \pm 18,4$	$252,1 \pm 12,5$

Примітка. * – різниця достовірна відповідно КГ ($p < 0,05$).

Зміни ендокринологічних показників у 34 – 36 тижнів вагітності (табл. 2), носили більш виражений характер. Це підтверджувалося прогресивним зменшенням рівня естріолу до $23,8 \pm 1,6$ нмоль/л у основній групі проти $69,5 \pm 1,4$ нмоль/л у контрольній групі ($p < 0,01$), плацентарного лактогену до $299,5 \pm 16,2$ нмоль/л у вагітних основної групи, порівняно з вагітними контрольної групи – $459,2 \pm 18,3$ нмоль/л ($p < 0,05$) та прогестерону до

$348,6 \pm 12,5$ нмоль/л у основній групі проти $864,3 \pm 14,7$ нмоль/л у групі контролю ($p < 0,05$). Спостерігалось значне збільшення вмісту кортизолу до $989,3 \pm 15,6$ нмоль/л у жінок основної групи в порівнянні з жінками контрольної групи, в яких рівень кортизолу становив $556,4 \pm 12,6$ нмоль/л ($p < 0,01$).

Таблиця 2
Ендокринологічні показники в 34-36 тижнів вагітності (нмоль/л)

Показник	Групи жінок	
	Контрольна група (n=35)	Основна група (n=71)
Естріол	$69,5 \pm 1,4$	$23,8 \pm 1,6^{**}$
Прогестерон	$864,3 \pm 14,7$	$348,6 \pm 12,5^*$
Кортизол	$556,4 \pm 12,6$	$989,3 \pm 15,6^{**}$
Плацентарний лактоген	$459,2 \pm 18,3$	$299,5 \pm 16,2^*$

Примітка. * – різниця достовірна відповідно КГ ($p < 0,05$); ** ($p < 0,01$).

У жінок контрольної групи рівень естріолу зростає із збільшенням терміну вагітності, на відміну від жінок основної групи. У терміні 28 – 32 тижні вагітності концентрація естріолу в основній групі була у 2 рази нижчою порівняно із контрольною групою, а в 34 – 36 тижнів гестації – у 3 рази нижчою, ніж у групі контролю ($p < 0,01$).

Аналізуючи динаміку плацентарного лактогену у жінок обох груп відмічено, що у вагітних основної групи середні значення концентрації цього гормону були нижчими протягом всього гестаційного процесу. Зниження рівня плацентарного лактогену у жінок основної групи, починаючи вже з другого триместру вагітності (враховуючи соматотропну дію гормону) пояснює зміни маси плода, яка значно менша в порівнянні з контрольними даними. У вагітних обох груп спостерігається тенденція до поступового збільшення рівня прогестерону, але у вагітних основної групи середні значення концентрації даного гормону були суттєво нижчими на протязі всієї вагітності, на відміну від жінок із фізіологічним перебігом вагітності. Зниження рівня прогестерону в сироватці крові вагітних сприяє порушенню матково-плацентарного кровообігу за рахунок підвищеної скоротливої активності матки. Як наслідок, це спричиняє гіпоксію внутрішньоутробного плода. Значне падіння рівня прогестерону в крові вагітних призводить до періодичного підвищення скоротливої активності матки, і, як наслідок, зумовлює синдром затримки розвитку плода.

Висновки

Отримані результати свідчать, що у вагітних із реактивацією ЕБВ-інфекції, починаючи з 28 – 30 тижнів вагітності, відмічено достовірне зниження рівня естріолу, прогестерону та плацентарного лактогену на фоні одночасного підвищення вмісту кортизолу. При збільшенні терміну вагітності дисгормональні порушення прогресують. Відсутність позитивної динаміки у продукції прогестерону та плацентарного лактогену, як правило, характеризує зниження гормональної

функції плаценти, що призводить до плацентарної дисфункції, а зниження концентрації естріолу призводить до загрозливого стану плода як під час вагітності, так і в пологах.

Перспективи подальших досліджень

Планується розробка лікувально-профілактичного та прогностичного алгоритму у цій групі вагітних на основі отриманих результатів наукових досліджень.

Література

1. Савченко Т.Н. Беременность и инфекция, вызванная вирусом Эпштейна-Барр / Т.Н. Савченко, В.А. Алешкин, М.И. Агаева [и др.] // Здоровье женщины. – 2015. – №1. – С. 17 – 21.
2. Герман Л.В. Оцінка гормонального стану фетоплацентарного комплексу у вагітних з невиношуванням / Л.В. Герман, І.В. Каліновська // Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. – 2015. – Т. 5, №1 (5). – С. – 56 – 60.
3. Леженко Г.О. Інфекційний мононуклеоз у дітей: клініко-імунологічна характеристика / Г.О. Леженко, О.В. Усачова, Є.А. Сіліна [та ін.] // Актуальна інфектологія. – 2013. – №1 (1). – С. 56 – 60.
4. Дуда О.К. Клінічні форми хронічної Епштейна-Барр вірусної інфекції: питання сучасної діагностики та лікування / О.К. Дуда, Р.О. Колесник, М.В. Окружнов [та ін.] // Актуальна інфектологія. – 2015. – №1 (6). – С. 35 – 40.
5. Крамарев С.А. Епштейна-Барр вірусна інфекція у дітей / С.А. Крамарев, О.В. Выговская // Актуальна інфектологія. – 2013. – №1 (1). – С. 73 – 78.
6. Покровська Т.В. Хронічна Епштейна-Барр вірусна інфекція – актуальні питання / Т.В. Покровська // Інфекційні хвороби. – 2014. – № 2. – С. 70 – 74.

References

1. Savchenko T.N. Beremennost' i infekcija, vyzvannaja virusom Jepshtejna-Barr / T.N. Savchenko, V.A. Aleshkin, M.I. Agaeva [i dr.] // Zdorov'e zhenshhiny. – 2015. – №1. – S. 17 – 21.
2. German L.V. Ocinka gormonal'nogo stanu fetoplacentarnogo kompleksu u vagitnih z nevinoshuvannjam / L.V. German, I.V. Kalinovs'ka // Neonatologija, hirurgija ta perinata'l'na medicina. – 2015. – T. 5, №1 (5). – S. – 56 – 60.
3. Lezhenko G.O. Infekcijnij mononukleoz u ditej: kliniko-imunologichna harakteristika / G.O. Lezhenko, O.V. Usachova, E.A. Silina [ta in.] // Aktual'naja infektologija. – 2013. – №1 (1). – S. 56 – 60.
4. Duda O.K. Klinichni formi hronichnoї Epshtejna-Barr virusnoї infekcii: pitannja suchasnoї diagnostiki ta likuvannja / O.K. Duda, R.O. Kolesnik, M.V. Okruzhnov [ta in.] // Aktual'naja infektologija. – 2015. – №1 (6). – S. 35 – 40.
5. Kramarev S.A. Jepshtejna-Barr virusnaja infekcija u detej / S.A. Kramarev, O.V. Vygovskaja // Aktual'naja infektologija. – 2013. – №1 (1). – S. 73 – 78.
6. Pokrovs'ka T.V. Hronichna Epshtejna-Barr virusna infekcija – aktual'ni pitannja / T.V. Pokrovs'ka // Infekcijni hvorobi. – 2014. – № 2. – S. 70 – 74.

Реферат

ОЦЕНКА ГОРМОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ФЕТОПЛАЦЕНТАРНОГО КОМПЛЕКСА У БЕРЕМЕННЫХ С ЭПШТЕЙНА-БАРР ВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ

Пекарь А.Ю., Мицода Р.М.

Ключевые слова: гормоны, фетоплацентарный комплекс, беременность, Эпштейна-Барр вирусная инфекция.

Вирус Эпштейна-Барр (ЭБВ) распространен везде, антитела к вирусу обнаружены во всех исследуемых популяциях, им заражено 90% населения земного шара. Эпштейна-Барр вирусная инфекция (ЭБВ-инфекция) может быть причиной развития различных патологических состояний, имеет высокий удельный вес в структуре внутриутробных инфекций. С целью проведения оценки гормонального состояния фетоплацентарного комплекса в 106 беременных с ЭБВ-инфекцией изучено эндокринологические показатели. Установлено, что у беременных с реактивацией ЭБВ-инфекции в течении гестационного процесса характерны вероятные дисгормональные нарушения: прогрессивное снижение уровня эстриола в $23,8 \pm 1,6$ нмоль/л, плацентарного лактогена к $299,5 \pm 16,2$ нмоль/л и прогестерона в $348,6 \pm 12,5$ нмоль/л на фоне одновременного повышения содержания кортизола в $989,3 \pm 15,6$ нмоль/л. Это свидетельствует о развитии плацентарной дисфункции.

Summary

EVALUATION OF HORMONAL STATUS OF FETOPLACENTAL COMPLEX IN PREGNANT WOMEN WITH EPSTEIN-BARR VIRAL INFECTIONS

Pekar A. Yu., Mitsoda R. M.

Key words: hormones, fetoplacental complex, pregnancy, Epstein-Barr virus infection.

Epstein-Barr virus (EBV) is distributed everywhere, antibodies to the virus are found in all populations studied, the virus infections about 90% of the world population. Epstein-Barr virus (EBV) infection can cause a variety of pathological conditions; it has a high share in the structure of intrauterine infections. In order to assess the hormonal state of fetoplacental complex in 106 pregnant women with EBV infection we studied endocrinological indicators. It was found that pregnant women with reactivation of EBV infection during gestation demonstrated probable dyshormonal impairment: a progressive decrease in the estriol level to $23,8 \pm 1,6$ nmol / L, placental lactogen to $299,5 \pm 16,2$ nmol / L and progesterone to 348.6 ± 12.5 nmol / L in the simultaneous increase in cortisol 989.3 ± 15.6 nmol / L. It shows the development of placental dysfunction.

УДК 616.831–006.6-033.8-085.849-089

**Пятикоп В.А., Аль-Травнех М.А., Старенький В.П.,
Карвасарская В.В., Котляревский Ю.А.**

**СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ РЕЗУЛЬТАТОВ РАДИОТЕРАПИИ
МЕТАСТАТИЧЕСКИХ ОПУХОЛЕЙ ГОЛОВНОГО МОЗГА ИЗОЛИРОВАННО
И В КОМБИНАЦИИ С НЕЙРОХИРУРГИЧЕСКИМ ЛЕЧЕНИЕМ**

Харьковский национальный медицинский университет,

Институт медицинской радиологии им. С.П. Григорьева НАМН Украины, г. Харьков,

Харьковская областная клиническая больница — Центр экстренной медицинской помощи и медицины катастроф

С целью оптимизации результатов лечения метастатических опухолей головного мозга путем сравнительного анализа результатов радиотерапии изолированно и в комбинации с нейрохирургическим лечением обследованы 34 пациента с диагнозом метастаза в головной мозг, среди которых были выделены когорты пациентов, получавших только дистанционную лучевую терапию на аппарате Сіпас 600С, и пациентов, получавших перед этим нейрохирургическое лечение в объеме костно-пластической трепанации черепа, удаления внутримозгового образования. В обеих группах отмечалось улучшение качества жизни в виде уменьшения неврологического дефицита (уменьшение головных болей, когнитивных нарушений, вестибуло-атакических расстройств). Установлено, что как применение комбинированного лечения метастазов в головной мозг, так и только лучевой терапии приводят к стабилизации или частичной регрессии метастатического процесса головного мозга согласно оценке непосредственных результатов, полученных через 6 месяцев после окончания лечения по данным МРТ с внутривенным контрастированием. Комбинированное лечение единичного метастатического поражения головного мозга, включающее в себя хирургический этап в виде удаления метастаза с последующим курсом радиотерапии, эффективнее по сравнению с проведением курса радиотерапии по данным одногодичной выживаемости (65 % и 47 % соответственно), общей выживаемости (15 и 9 месяцев соответственно). Переносимость лечения в обеих группах удовлетворительная: грубых реакций со стороны нервной системы не наблюдалось, лучевые реакции кожи 1 степени и нейтропения 1 степени не явились противопоказанием к специальному лечению и позволили закончить лечение в полном объеме. Перспективой дальнейших исследований является проведение сравнительного анализа лечения метастатических опухолей головного мозга с учетом гистологической структуры метастаза.

Ключевые слова: метастатическая опухоль головного мозга, лечение, радиотерапия, нейрохирургия, эффективность.

Изложенный материал является фрагментом научно-исследовательской работы кафедры нейрохирургии Харьковского национального медицинского университета на тему: «Разработать методы лечения больных дегенеративными, сосудистыми заболеваниями нервной системы и последствиями черепно-мозговой травмы с помощью использования стромальных аутоклеток костного мозга», государственный регистрационный номер 0113U002539.

Сегодня как в Украине, так и во всем мире в структуре онкологических заболеваний человека опухоли центральной нервной системы составляют порядка 2–5 % [5], среди них новообразования внеозгового происхождения (метастатические) — не менее 5 % [1], 20–40 % [6, 9], с точки зрения же большинства авторов — наблюдаются в подавляющем числе случаев, превышая частоту первичных опухолей головного мозга [2, 11, 13]. По данным эпидемиологических

исследований, выполненных в различных регионах планеты, частота выявления вторичных опухолей головного мозга составляет 14–16 случаев на 100 000 населения [2, 3, 4]. Величина этого показателя ниже в развивающихся странах (поскольку пациенты из-за отсутствия адекватной медицинской помощи зачастую погибают вследствие развития первичного опухолевого процесса раньше, чем происходит его метастазирование в головной мозг с развитием

соответствующей симптоматики) и выше в развитых странах с хорошо организованной онкологической службой (ввиду сравнительно большей выживаемости онкологических пациентов) [1, 2, 10]. В некоторой мере нарастание частоты выявления метастатических опухолей головного мозга (МОГМ) может быть связано с разработкой, внедрением и широким применением современных методов ранней диагностики и лечения опухолей [6, 7]. Крайне низка общая длительность выживания при опухолевых метастазах в головной мозг, в среднем редко превышающая 4 месяца после облучения всего мозга [6, 8, 12].

Все изложенное выше свидетельствует о ряде нерешенных вопросов касательно проблемы повышения эффективности послеоперационного комбинированного лечения больных с МОГМ и подчеркивает ее актуальность.

Цель исследования

Цель настоящего исследования — оптимизировать результаты лечения МОГМ путем сравнительного анализа результатов радиотерапии изолированно и в комбинации с нейрохирургическим лечением.

Объект и методы исследования

С ноября 2013 года по январь 2015 года тридцать четыре пациента с диагнозом метастаз в головной мозг получили комплексное лечение в отделении нейрохирургии ОКБ ЦЭМП и МК, отделении дистанционной сочетанной лучевой и комплексной терапии ГУ «Институт медицинской радиологии им. С.П. Григорьева НАМН Украины».

Пациенты были обследованы согласно протоколам ведения онкологических больных, имели подтверждения наличия единичного очага метастатического поражения головного мозга (на основании данных МРТ исследования головного мозга с внутривенным контрастированием на аппарате Toshiba).

Все пациенты были поделены на две группы:

первая группа — пациенты, получавшие только дистанционную лучевую терапию на аппарате Clinac 600С;

вторая группа — пациенты, получавшие хирургическое лечение в объеме костнопластической трепанации черепа, удаления внутримозгового образования, с последующим проведением дистанционной лучевой терапии на аппарате Clinac 600С.

Хирургический этап сопровождался последующим патогистологическим исследованием полученного материала.

Подготовка к курсу ДЛТ начиналась с этапа первичной симуляции на рентген-симуляторе. Выбиралось оптимальное положение пациента в положении лежа на спине с использованием подголовника. Изготавливалась индивидуальная термопластическая фиксирующая маска для каждого пациента. Далее проводилось сканирование в маске на компьютерном томографе с широкой апертурой Гентри и плоской декой стола, который откалиброван и запрограммирован в планирующей системе.

Далее проводилась работа по выбору объема облучения в планирующей системе (Varian "Eclipse 8.9") соответственно руководства ICRU 50 & 62 с обязательной 3D-реконструкцией патологического очага. Запланированный объем облучения (PTV – planning target volume) включал в себя весь объем головного мозга. При составлении плана лечения учитывалось дозное распределение на PTV и органы риска. Разовая очаговая доза 2 Гр, нормировалась по 90% изодозе. При планировании методики лучевой терапии учитывается толерантная доза, дающая 5% вероятность значительных повреждений тканей критических органов: хрусталик 10 Гр, сетчатка глаза 45 Гр, слезные железы 30 Гр, внутреннее ухо 55 Гр.

Облучение проводилось фотонами излучения 6 MeV на линейном ускорителе Clinac 600С. Использовался режим классического фракционирования (разовая очаговая доза (РОД) 2 Гр 1 раз в день, 5 раз в неделю) до суммарной очаговой дозы (СОД) 30 Гр.

Статистический анализ данных проведен методами параметрической статистики, критическая величина уровня значимости — 0,05.

Результаты исследования и их обсуждение

Общая характеристика пациентов представлена в таблице.

При анализе клинических факторов установлено, что в обеих группах преобладают женщины, возрастной диапазон составил 35–74 года, по локализации первичного очага преобладал рак легкого.

У 34 пациентов метастатические очаги были выявлены в головном мозге по данным МРТ исследования с внутривенным контрастированием. Средний объем опухоли составил 8,6см³. У 70% пациентов метастазы локализовались супратенториально и только у 30% – субтенториально.

Характеристика обследованных пациентов с метастатическими опухолями головного мозга

Характеристика	Значение		
	Группа 1 (n=17)	Группа 2 (n=17)	Всего (n=34)
Возраст (лет)			
Диапазон	43-74	35-71	35-74
Среднее значение	58,5	53,5	54,7
Пол			
мужчины	6 (35%)	7 (41%)	13 (38%)
женщины	11 (65%)	10 (59%)	21 (62%)
Первичная опухоль			
Рак легкого	6 (35%)	7 (41%)	13 (38%)
Рак грудной железы	7 (41%)	6 (35%)	13 (38%)
Меланома кожи	2 (12%)	3 (18%)	5 (15%)
Рак сигмовидной кишки	1 (6%)	1 (6%)	2 (6%)
Рак почки	1 (6%)	0	1 (3%)
Симптомы			
Слабость	11 (65%)	11 (65%)	22 (65%)
головная боль	7 (41%)	6 (35%)	13 (38%)
нарушение зрения	2 (12%)	2 (12%)	4 (12%)
Другие	1 (6%)	1 (6%)	2 (6%)
Отсутствовали	1 (6%)	2 (12%)	3 (9%)
Наличие экстракраниальных метастазов	5 (30%)	2 (12%)	7(21%)
Индекс Карновского:			
среднее значение	85	85	85
90 и более	7 (41%)	8 (47%)	15 (44%)
Объем опухоли (см3)			
среднее значение	8,5	8,7	8,6
диапазон	0,12–16,521	0,223–16,655	0,12–16,655
Размеры образования (см)			
Максимальный диаметр	3,1	3,3	3,2
среднее значение	1,4	1,8	1,7

По локализации метастазы в головной мозг распределились следующим образом: в 13 (38%) случаях опухоль локализовалась в лобной доле, у 5 (15%) пациентов — в височной доле, у 4 (12%) — в теменной доле, у 7 (21%) — в затылочной доле, у 5 (15%) — в гемисфере мозжечка (рис.).

Оценка непосредственных результатов лечения проводилась по степени регрессии или стабилизации метастатического поражения го-

ловного мозга по данным МРТ исследования головного мозга через 6 месяцев с внутривенным контрастированием.

В первой группе у 13 (76%) пациентов наблюдалась стабилизация процесса в виде отсутствия новых очагов, отсутствия увеличения размеров имеющегося очага, у 4 (24%) наблюдалась регрессия в виде уменьшения объема метастатического очага на 30% по сравнению с данными до начала лечения.

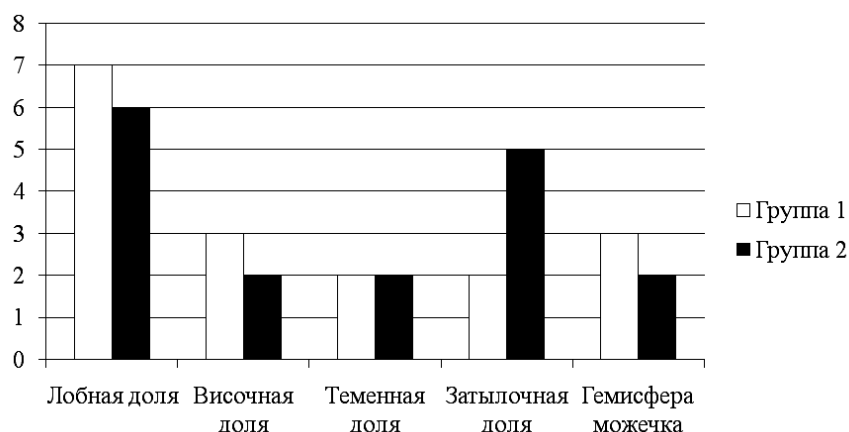


Рис. Локализация метастатического поражения головного мозга в группах пациентов.

Во второй группе у всех пациентов определялась положительная динамика в виде отсутствия новых очагов поражения головного мозга.

Оценка отдаленных результатов проводилась по выживаемости.

Средняя медиана выживаемости после ДЛТ составила 10 месяцев. Общая выживаемость при ДЛТ в сочетании с хирургической резекцией составила 15 месяцев. Общая выживаемость при проведении только ДЛТ составила 9 меся-

цев. В первой группе более одного года прожили 8 (47%) пациентов, во второй - 11 (65%) пациентов.

Признаков постлучевых (ранних или поздних) осложнений в наших наблюдениях не отмечено.

Из 34 пациентов на момент обработки статистических данных, 15 пациентов (44%) умерли и 19 (56%) – живы. Смерть вследствие генерализации процесса отмечена у 13 (86,6%) пациентов, 2 (13,4%) пациента умерли по причине острой сосудистой патологии (ТЭЛА).

Также оценивалась переносимость лечения. Все пациенты курс ДЛТ перенесли удовлетворительно и закончили в полном объеме. Тяжелых лучевых реакций со стороны нервной системы не наблюдалось ни в одной группе. При контрольном осмотре невропатолога через 6 месяцев отмечалась положительная динамика в виде уменьшения неврологического дефицита (уменьшение головных болей, когнитивных нарушений, вестибуло-атакических расстройств) в обеих группах, различия между группами статистически незначимы.

Тяжелых гематологических реакций не наблюдалось ни в одной из групп, отмечалась нейтропения 1 ст. в первой группе у 2 пациентов, которая не оказала влияния на тактику лечения.

Лучевые реакции кожи в виде дерматита 1 степени наблюдались у 3 пациентов в первой группе, и у 4 во второй и не явились противопоказанием к курсу ДЛТ.

Выводы

1. Применение как комбинированного лечения метастазов в головной мозг, так и только лучевой терапии приводят к стабилизации или частичной регрессии метастатического процесса головного мозга согласно оценке непосредственных результатов, полученных через 6 месяцев после окончания лечения по данным МРТ с внутривенным контрастированием.

2. Комбинированное лечение единичного метастатического поражения головного мозга, включающее в себя хирургический этап в виде удаления метастаза с последующим курсом ДЛТ, эффективнее по сравнению с проведением курса ДЛТ по данным одногодичной выживаемости (в первой группе 47%, во второй 65%)

3. Комбинированное лечение единичного метастатического поражения головного мозга, включающее в себя хирургический этап в виде удаления метастаза с последующим курсом ДЛТ, эффективнее по сравнению с проведением курса ДЛТ по данным общей выживаемости (в первой группе - 9 месяцев, во второй - 15 месяцев).

4. Переносимость лечения в обеих группах удовлетворительная: грубых реакций со стороны нервной системы не наблюдалось, лучевые реакции кожи 1 ст. и нейтропения 1 ст. не явились противопоказанием к специальному лече-

нию и позволили закончить лечение в полном объеме.

5. В обеих группах облучение всего объема головного мозга вСОД 30 Гр не приводило к тяжелым лучевым реакциям и повреждениям нервной системы, которые при анализе смертности не явились непосредственной причиной смерти.

6. В обеих группах отмечалось улучшение качества жизни в виде уменьшения неврологического дефицита (уменьшение головных болей, когнитивных нарушений, вестибуло-атакических расстройств).

Перспектива дальнейших исследований

Перспективой дальнейших исследований является проведение сравнительного анализа лечения МОГМ с учетом гистологической структуры метастаза.

Литература

1. Можаяев С. В. Нейрохирургия / С. В. Можаяев, А. А. Скоромец, Т. А. Скоромец. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. — 480 с.
2. Неврология: национальное руководство / под ред. Е. И. Гусева, А. Н. Коновалова, В. И. Скворцовой, А. Б. Гехт. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. — 1040 с.
3. Неврология и нейрохирургия: учебник: в 2 т. / Е. И. Гусев, А. Н. Коновалов, В. И. Скворцова; под ред. А. Н. Коновалова, А. В. Козлова. — 4-е изд., доп. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. — Т. 2. Нейрохирургия. — 408 с.
4. Нейрохирургия: лекции, семинары, клинические разборы: руководство в 2-х томах / под ред. О. Н. Древалю. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. — Т. 1. — 616 с.
5. Розуменко В. Д. Применение мультимодальной нейронавигации в предоперационном планировании и интраоперационном сопровождении при хирургическом лечении опухолей головного мозга / В. Д. Розуменко, А. В. Розуменко, А. А. Яворский, И. С. Бобрик // Укр. нейрохірург. журнал. — 2014. — № 4. — С. 23-31.
6. Свиноренко А. В. Современные методы лечения метастазов в головной мозг / А. В. Свиноренко // Техногенна безпека. — 2012. — Т. 203, № 191. — С. 99—103.
7. Трофимова Т. Н. Лучевая диагностика и терапия заболеваний головы и шеи: национальное руководство / Т. Н. Трофимова. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. — 888 с.
8. Akhavan A. Survival of brain metastatic patients in Yazd, Iran / A. Akhavan, F. Binesh, S. Heidari // Asian Pac. J. Cancer Prev. — 2014. — Vol. 15, № 8. — P. 3571—3574.
9. Colaco R. Evolution of multidisciplinary brain metastasis management: case study and literature review / R. Colaco, P. Martin, V. Chiang // Yale J. Biol. Med. — 2015. — Vol. 88, № 2. — P. 157—165.
10. Kim M. Characteristics and treatments of large cystic brain metastasis: radiosurgery and stereotactic aspiration / M. Kim, S. Cheok, L. K. Chung [et al.] // Brain Tumor Res. Treat. — 2015. — Vol. 3, № 1. — P. 1-7.
11. Patel A. J. Impact of surgical methodology on the complication rate and functional outcome of patients with a single brain metastasis / A. J. Patel, D. Suki, M. A. Hatiboglu [et al.] // J. Neurosurg. — 2015. — Vol. 122, № 5. — P. 1132-1143.
12. Stelzer K. J. Epidemiology and prognosis of brain metastases / K. J. Stelzer // Surg. Neurol. Int. — 2013. — Vol. 4, Suppl. 4. — P. S192-S202.
13. Taillibert S. Epidemiology of brain metastases / S. Taillibert, É. Le Rhun // Cancer Radiother. — 2015. — Vol. 19, № 1. — P. 3-9.

References

1. Mozhaev S. V. Neirohirurgija / S. V. Mozhaev, A. A. Skoromec, T. A. Skoromec. — M.: GJeOTAR-Media, 2009. — 480 s.
2. Nevrologija: nacional'noe rukovodstvo / pod red. E. I. Guseva, A. N. Konovalova, V. I. Skvorcovoj, A. B. Geht. — M.: GJeOTAR-Media, 2012. — 1040 s.
3. Nevrologija i neirohirurgija: uchebnik: v 2 t. / E. I. Gusev, A. N. Konovalov, V. I. Skvorcova; pod red. A. N. Konovalova, A. V. Kozlova. — 4-e izd., dop. — M.: GJeOTAR-Media, 2015. — Т. 2. Neirohirurgija. — 408 s.
4. Neirohirurgija: lekci, seminary, klinicheskie razbory: rukovodstvo v 2-h tomah / pod red. O. N. Drevolja. — M.: GJeOTAR-Media, 2015. — Т. 1. — 616 s.

5. Rozumenko V. D. Primenenie mul'timodal'noj neyronavigacii v predoperacionnom planirovanii i intraoperacionnom soprovozhdenii pri hirurgicheskom lechenii opuholej golovnogogo mozga / V. D. Rozumenko, A. V. Rozumenko, A. A. Javorskij, I. S. Bobrik // Ukr. nejrohirurg. zhurnal. — 2014. — № 4. — S. 23-31.
6. Svinarenko A. V. Sovremennye metody lechenija metastazov v golovnoj mozg / A. V. Svinarenko // Tehnogenna bezpeka. — 2012. — T. 203, № 191. — S. 99—103.
7. Trofimova T. N. Luhevaja diagnostika i terapija zabojevanij golovy i shei: nacional'noe rukovodstvo / T. N. Trofimova. — M.: GJeOTAR—Media, 2013. — 888 s.
8. Akhavan A. Survival of brain metastatic patients in Yazd, Iran / A. Akhavan, F. Binesh, S. Heidari // Asian Pac. J. Cancer Prev. — 2014. — Vol. 15, № 8. — P. 3571—3574.
9. Colaco R. Evolution of multidisciplinary brain metastasis management: case study and literature review / R. Colaco, P. Martin, V. Chiang // Yale J. Biol. Med. — 2015. — Vol. 88, № 2. — P. 157—165.
10. Kim M. Characteristics and treatments of large cystic brain metastasis: radiosurgery and stereotactic aspiration / M. Kim, S. Cheok, L. K. Chung [et al.] // Brain Tumor Res. Treat. — 2015. — Vol. 3, № 1. — P. 1-7.
11. Patel A. J. Impact of surgical methodology on the complication rate and functional outcome of patients with a single brain metastasis / A. J. Patel, D. Suki, M. A. Hatiboglu [et al.] // J. Neurosurg. — 2015. — Vol. 122, № 5. — P. 1132-1143.
12. Stelzer K. J. Epidemiology and prognosis of brain metastases / K. J. Stelzer // Surg. Neurol. Int. — 2013. — Vol. 4, Suppl. 4. — P. S192-S202.
13. Taillibert S. Epidemiology of brain metastases / S. Taillibert, É. Le Rhun // Cancer Radiother. — 2015. — Vol. 19, № 1. — P. 3-9.

Реферат

ПОРІВНЯЛЬНИЙ АНАЛІЗ РЕЗУЛЬТАТІВ РАДІОТЕРАПІЇ МЕТАСТАТИЧНИХ ПУХЛИН ГОЛОВНОГО МОЗКУ ІЗОЛЬОВАНО І У КОМБІНАЦІЇ З НЕЙРОХІРУРГІЧНИМ ЛІКУВАННЯМ

П'ятикоп В.О., Аль-Травнех М.А., Старенький В. П., Карвасарська В.В., Котляревський Ю.О.

Ключові слова: метастатична пухлина головного мозку, лікування, радіотерапія, нейрохірургія, ефективність.

З метою оптимізації результатів лікування метастатичних пухлин головного мозку шляхом порівняльного аналізу результатів радіотерапії ізольовано та у комбінації з нейрохірургічним лікуванням обстежено 34 пацієнта з діагнозом метастазу в головний мозок, серед яких було виділено когорти пацієнтів, що отримали тільки дистанційну променевою терапію на апараті Clinac 600C, і пацієнтів, які пройшли до цього нейрохірургічне лікування в об'ємі кістково-пластичної трепанції черепа, видалення внутрішньомозкового утворення. В обох групах відмічено поліпшення якості життя у вигляді зменшення неврологічного дефіциту (зменшення головних болей, когнітивних порушень, вестибуло-атаксічних розладів). Встановлено, що як застосування комбінованого лікування метастазів у головний мозок, так і тільки променевої терапії приводять до стабілізації чи часткової регресії метастатичного процесу головного мозку згідно оцінці безпосередніх результатів, отриманих через 6 місяців після закінчення лікування за даними магнітнорезонансної томографії з внутрішньовенним контрастуванням. Комбіноване лікування одиничного метастатичного ураження головного мозку, що включає в себе хірургічний етап у вигляді видалення метастазу з наступним курсом радіотерапії, ефективніше порівняно з проведенням курсу радіотерапії за даними однорічного виживання (65 % і 47 % відповідно), тривалості виживання (15 і 9 місяців відповідно). Переносимість лікування в обох групах задовільна: грубих реакцій з боку нервової системи не спостерігалось, променеві реакції шкіри 1 ступеня й нейтропенія 1 ступеня не стали протипоказанням до спеціального лікування й дозволили закінчити лікування в повному об'ємі. Перспективою подальших досліджень є проведення порівняльного аналізу лікування метастатичних пухлин головного мозку з урахуванням гістологічної структури метастазу.

Summary

COMPARATIVE ANALYSIS OF METASTATIC BRAIN TUMOUR OUTCOMES ACHIEVED BY RADIOTHERAPY SEPARATELY AND IN COMBINATION WITH NEUROSURGERY

Pyatikop V. O., Al-Trawneh M. A., Starenkiy V.P., Karvasarskaya V. V., Kotlyarevskiy Yu. O.

Key words: metastatic brain tumour, treatment, radiotherapy, neurosurgery, efficacy.

In order to improve the results of treatment of metastatic brain tumours we carried out comparative analysis of outcomes of metastatic brain tumours (34 patients) treated by radiotherapy separately and in combination with neurosurgery. They were subdivided into two cohorts: those who have got only distant radiation therapy performed by the Clinac 600C equipment, and those who had undergone neurosurgical treatment (osteoplastic skull trepanation, elimination of intracerebral formation) before. Both groups demonstrated the improvement of life quality manifested by decreased neurological deficiency (diminishing of headaches, cognitive disturbances, vestibular-atactic changes). It was established that either the use of combined treatment of brain metastasis or application of radiation therapy separately led to stabilization or partial regression of metastatic brain process according to evaluation of immediate results in six months after the end of treatment by magnetic resonance tomography with intravenous contrasting. Combined treatment of solitary metastatic affection of brain, including surgical stage in form of metastasis elimination and further course of radiotherapy, is more effective comparing with the course of radiotherapy by one-year survival evaluation (65 % and 47 % accordingly), duration of survival (15 and 9 months accordingly). Tolerance to the treatment in both groups is satisfactory: no gross reactions of nervous system were observed; radiation reactions of skin of 1st degree and neutropenia of 1st degree did not form the contraindication for the treatment and allowed us to complete the treatment. The perspective of further research is to carry comparative analysis of metastatic brain tumours treatment taking into account histological structure of metastasis.

УДК 612.62:504

Романюк А.М., Сікора В.В., Лундін М.С., Сікора В.В., Піддубний А.М.

ЕКОЛОГІЧНІ ЧИННИКИ ВИНИКНЕННЯ ПАТОЛОГІЇ СЕЧОВОГО МІХУРА

Сумський державний університет, Медичний інститут

Важливе місце серед злоякісних пухлин, як в Україні, так і в інших країнах світу, займає рак сечового міхура (PCM). Це, можливо, пов'язано з токсичністю і поширеністю у навколишньому середовищі шкідливих елементів, кількість яких прогресивно збільшується за рахунок викидів хімічної промисловості, надходження солей важких металів (СВМ) у ґрунт та воду після техногенних катастроф і т.д. Метою нашого дослідження стало вивчення ймовірних екологічних факторів, що впливають на захворюваність населення різних районів Сумської області і розвиток раку сечового міхура. Проведений скринінговий аналіз онкологічної захворюваності сечового міхура серед населення Сумщини за 2014-2015 роки. Вивчена екологічна ситуація у Сумській області. Сумська область входить до групи областей (7 областей) України з найвищою кількістю злоякісних новоутворень сечового міхура на 100 тис. населення. Вона знаходиться на третьому місці по онкологічній захворюваності сечостатевої системи. Враховуючи кількість всіх злоякісних новоутворень, область займає друге місце серед дорослого населення України. При аналізі екологічної ситуації в Сумській області встановлено, що цей регіон зазнає постійного антропогенного впливу, який у свою чергу, веде до забруднення навколишнього середовища. В якості головних забруднювачів ґрунтів виступають важкі метали та інші з'єднання, добрива, отрутохімікати та радіоактивні елементи. Таким чином, за результатами нашого дослідження, випливає, що проблема захворюваності на PCM у Сумській області є актуальною, тому що існує багато екзогенних факторів, які ведуть до розвитку цього захворювання.

Ключові слова: сечовий міхур, солі важких металів, рак, забруднення навколишнього середовища, онкологічна захворюваність.

Дана робота виконана в межах навчально-дослідницької теми «Морфогенез загальнопатологічних процесів», № держ. реєстрації 013U003315.

Вступ

У наш час однією з найактуальніших соціальних і медичних проблем людства є захворюваність на рак. У структурі смертності населення планети злоякісні новоутворення посідають друге місце. Щорічно у світі діагностується понад 12,3 млн нових випадків неоплазій, з яких 7,6 млн закінчуються летально. Кожного року показники онкологічної захворюваності зростають на 5-10% [7, 11].

Важливе місце серед злоякісних пухлин, як в Україні, так і в інших країнах світу, займає рак сечового міхура (PCM). Він посідає п'яте місце серед чоловіків та одинадцятье – серед жінок. Чоловіки хворіють у 2,5-6 разів частіше, ніж жінки. За даними світової літератури, PCM – досить часта патологія у структурі онкологічної захворюваності та становить приблизно 4% [5, 6]. В Україні у період з 2012 по 2015 рр. середній показник захворюваності становив 11,4 випадки на 100 тис. населення. За даними ВООЗ, щорічно в світі реєструється більше 150 тис. нових випадків цієї патології. У країнах Європи захворюваність на PCM коливається від 11,7 (в Ірландії) до 24 на 100 тис. населення (в Італії) та в середньому складає 10-15 випадків на 100 тис. населення. Такі ж високі показники спостерігаються і в багатьох інших країнах Європи, деякій частині Африки, Близького Сходу та Північної Америки. Найбільша смертність від PCM спостерігається в Єгипті, де частота захворювань у 3 рази перевищує найвищі показники європейських держав, і у 8 разів – США. Згідно прогностичних даних ВООЗ до 2025 року кількість випадків злоякісних пухлин у світі перевищить 19 млн на рік [14, 19].

Розвиток онкологічних захворювань сечового

міхура може бути спричинений різними факторами (вік, запалення, екзогенне забруднення середовища і т.д.). PCM майже не виявляють в осіб віком до 30 років, однак після 65 років імовірність його виникнення значно збільшується. У розвинених країнах світу куріння визнається в якості головного етіологічного чинника (50% випадків) розвитку PCM. Виникнення злоякісних пухлин у сечовому міхурі може бути зумовлено тісним зв'язком із виробничими шкідливостями, які часто є канцерогенними для людини. Так, у працівників хімічної, фарбувальної, гумової, кабельної, текстильної, нафтопереробної та газової промисловостей, які контактують з солями важких металів, вторинними ароматичними амінами та іншими хімічними сполуками, новоутворення у сечовому міхурі виявляються значно частіше [12, 13, 15, 16, 18].

Дослідження впливу екологічних факторів (середовище існування, харчування і професійна діяльність) на ризик розвитку PCM показали, що їх тривалий вплив веде до накопичення в організмі, що проявляється порушенням гормонального статусу, зміною процесів обміну речовин, ослабленням імунологічного захисту та генетичних порушень, внаслідок чого організм стає більш чутливим до розвитку злоякісного процесу [2, 10].

Новоутворення сечового міхура, безперечно, є екологічно залежною патологією, про що свідчить їх стабільний ріст у розвинутих країнах світу. Серед причин збільшення відсотку неоплазій важкі метали (ВМ) (з атомною масою більше 50 а.о.) займають важливе місце [1, 10, 15]. Це пов'язано з їх токсичністю і поширеністю у навколишньому середовищі, яке прогресивно збі-

льшується за рахунок викидів хімічної промисловості, надходження солей важких металів (СВМ) у ґрунт та воду після техногенних катастроф і т.д. [12, 17]. Відносно великі концентрації СВМ спостерігаються у багатьох регіонах України, в тому числі і в Сумській області, до забруднених територій якої відносяться Середино-Будський, Шосткинський та Ямпільський райони, де відмічається підвищення вмісту в ґрунті солей заліза, марганцю, хрому, міді, кобальту, нікелю, свинцю та цинку [3].

Останнім часом частота виникнення РСМ має тенденцію до підвищення, що пояснюється не тільки поліпшенням діагностики, а й збільшенням показника захворюваності на цю недугу та зростання шкідливих хімічних факторів у навколишньому середовищі [9, 13].

Враховуючи вищезазначене, вивчення впливу екологічних факторів на ризик розвитку РСМ є надзвичайно важливою складовою для повного розуміння участі різних етіологічних чинників у непластичному процесі сечового міхура [8].

Мета дослідження

Вивчення ймовірних факторів, що впливають на захворюваність населення різних районів Сумської області і розвиток раку сечового міхура.

Об'єкт і методи дослідження

На підставі даних Сумського обласного клінічного онкологічного диспансеру проведений скринінговий аналіз онкологічної захворюваності сечового міхура серед населення Сумщини. Вивчена екологічна ситуація у Сумській області за 2014-2015 роки. Проведено співставлення показників забруднення районів Сумщини і захворюваності на рак сечового міхура.

Результати дослідження та їх обговорення

На території багатьох областей України є значна кількість факторів, які можуть шкідливо позначитися на здоров'ї людини. Нажаль, Сумська область також відноситься до забруднених регіонів. На її території існує ряд екзогенних факторів, які підвищують ризик розвитку РСМ, таких як робота на шкідливих підприємствах, проживання на екологічно забруднених територіях з підвищеною кількістю солей важких металів (СВМ) у воді та ґрунті.

Сумська область входить до групи областей (7 областей) України з найвищою кількістю злоякісних новоутворень сечового міхура на 100 тис. населення. Вона знаходиться на третьому місці по онкологічній захворюваності сечостатевої системи. Враховуючи кількість всіх злоякісних новоутворень, область займає друге місце серед дорослого населення України.

В Україні за 2014 рік виявлено 4250,0 випадків РСМ, що складає 12,1 на 100 тис. населення. У свою чергу абсолютне число хворих на злоякісні пухлини сечового міхура в Сумській області досягло 134,0 (14,1 на 100 тис. населення), а у

2015 році – 165,0 (14,7 на 100 тис. населення).

Результати дослідження кількості злоякісних захворювань сечових органів в Сумській області у чоловіків показали, що у віці 40-44 роки хворіють тільки 7,8 особин на 100 тис. населення, а найвищі показники захворюваності, виявлені у віці 75-79 роки, склали 218,0. Середній показник по Сумському регіону склав 107,3 на 100 тис. дорослого населення. Серед жінок найнижчі показники виявлено у віці 40-44 років (4,8 на 100 тис. населення) та найвищі – у віці 60-64 роки (48,4 на 100 тис. населення). Середній показник склав 29,4 на 100 тис. населення.

Така ж тенденція характерна і для РСМ: найвищі показники захворюваності в Україні спостерігаються у віці 75-79 років (109,2 для чоловіків та 15,7 для жінок на 100 тис. населення), найнижчі – у віці 40-44 років (3,5 для чоловіків та 1,3 для жінок). Аналогічна ситуація спостерігається в Сумській області – найнижчі показники захворюваності на РСМ серед чоловіків та жінок складають 8,1 та 2,0 на 100 тис. населення відповідно, а найвищі – 165,2 та 12,1 на 100 тис. населення.

Серед усіх онкохворих у Сумській області з уперше в житті встановленим діагнозом РСМ найчастіше виявляли хворих на I - II стадіях захворювання (83,5 %), хворих з III стадією – значно рідше (12,6 %), а найменший показник був на IV стадії (3,1%). Ці показники різняться в залежності від району проживання хворих.

За період 2014-2015 років від злоякісних новоутворень сечового міхура в Україні померло 1843,0 чоловік, що складає 4,3 на 100 тис. населення. У Сумській області у 2014-2015 роках їх кількість була 68,0 та 74,0 (6,01 та 6,6 на 100 тис. населення) осіб.

При аналізі екологічної ситуації в Сумській області встановлено, що цей регіон зазнає постійного антропогенного впливу, який у свою чергу веде до значного забруднення навколишнього середовища, а саме атмосферного повітря, ґрунтів та водоймищ. До збільшення викидів забруднюючих речовин у атмосферне повітря призводять такі галузі промисловості, як хімічна, нафтохімічна, добувна та переробна, машинобудування, діяльність трубопровідного транспорту, виробництво та розподілення електроенергії, газу та води.

В атмосферне повітря протягом 2014 року в Сумській області викинуто 80,2 тис. тон шкідливих речовин від стаціонарних та пересувних джерел забруднення. Містами, де найбільше антропогенне навантаження від стаціонарних джерел, є Суми – 10,36 тис. т, Охтирка - 0,65 тис. т., Ромни – 0,27 тис. т, Шостка - 0,50 тис. т, Конотоп - 0,24 тис. т. [4]. За даними Головного управління статистики у Сумській області найбільші показники викидів шкідливих речовин у навколишнє середовище відзначають у тих регіонах, де знаходяться екологічно небезпечні об'єкти.

В якості головних забруднювачів ґрунтів ви-

ступают метали та інші з'єднання, добрива, отрутохімікати та радіоактивні елементи. Ґрунт має здатність накопичувати небезпечні для здоров'я людини забруднюючі речовини, такі як важкі метали. Найбільш часто ґрунти, що забруднені залізом, нікелем, цинком, міддю, марганцем, алюмінієм та іншими металами, знаходяться недалеко від заводів та фабрик чорної і кольорової металургії. Сільське господарство також значно впливає на хімічний склад ґрунтів Сумської області за рахунок широкого використання добрив, пестицидів та різноманітних хімічних речовин, які містять СВМ, а з кожним роком їх використання значно збільшується.

Згідно результатів досліджень Сумської філії ДУ Інституту охорони ґрунтів України за 2014 рік при проведенні агрохімічної паспортизації в області було відібрано й проаналізовано 3561 зразок ґрунту на вміст важких металів. Результати досліджень свідчать, що ґрунт обстежених господарств Сумського району багатий на вміст СВМ, таких як, свинець, мідь, цинк, кадмій, кобальт і марганець.

У 2012 р. на Сумщині радіаційний фон складав: м. Суми -12 мкР/год, м. Ромни -12 мкР/год, м. Лебедин -11 мкР/год, м. Конотоп -11 мкР/год, м. Глухів -12 мкР/год, смт. Дружба Ямпільського району -10 мкР/год, а у 2014-2015 роках радіаційний фон році по Сумській області у середньому становив 11-18 мкР/год.

Важливою екологічною проблемою в області є поводження з відходами. Великі обсяги утворення та накопичення відходів спостерігаються в промислово розвинених районах області - м. Суми та Сумському районі, м. Конотоп та Конотопському районі, м. Охтирка та Охтирському районі, м. Ромни та Роменському районі, м. Шостка та Шосткінському районі. Станом на 2015 рік на території Сумської області кількість непридатних та заборонених до використання хімічних пестицидів та тари від них орієнтовно складає 560,239 т.

На сьогодні досліджено та проаналізовано вплив солей важких металів на такі органи, як нирки, наднирники, молочну залозу, органи травлення, гіпофіз, печінку, кісткову систему, кров та ін. [8, 17], але, на жаль, мала кількість досліджень присвячена вивченню впливу цих ксенобіотиків на загальний стан здоров'я людини і ще менше – на участь у канцерогенезі. Також, існує мало даних про вплив солей важких металів на морфологічні зміни у сечовому міхурі та розвитку його захворювань.

Таким чином, за результатами нашого дослідження, впливає, що проблема захворюваності на РСМ у Сумській області є актуальною, тому що існує багато екзогенних факторів, які ведуть до розвитку цього захворювання. Аналізуючи отримані дані, можна припускати, що ряд шкідливих хімічних факторів, в тому числі і СВМ, мають канцерогенний вплив на організм. Найбільше РСМ вражає чоловічу половину населен-

ня, що, можливо, пов'язано з місцем роботи та проживання, а також впливом екологічних чинників.

Висновки

Навколишнє середовище промислових міст України та Сумської області зокрема забруднене викидами в атмосферу важких металів та інших хімічних сполук. Неконтрольоване забруднення навколишнього середовища загрожує здоров'ю людей. При аналізі забруднення в окремих районах Сумської області виявлено, що підвищений рівень захворюваності на РСМ зустрічається у регіонах з негативним екологічним станом.

При дослідженні захворюваності на РСМ у Сумській області у порівнянні з рівнем забруднення солями важких металів в окремих районах прослідковувалася позитивна кореляція.

Перспективи подальших досліджень

В подальшому планується вивчити роль екологічних чинників у виникненні захворювань сечового міхура на території Сумської області, та дослідити вплив солей важких металів на сечовий міхур.

Література

1. Архіпова Г.І. Вплив надлишкового вмісту важких металів у питній воді на організм людини / Г.І. Архіпова, Т.О. Мудрак, Д.В. Завертана // Вісник НАУ. – 2010. – № 1. – С. 232–235.
2. Боев В.М. Химические канцерогены среды обитания и злокачественные новообразования / В.М. Боев, В.Ф. Кусанов, В.В. Быстрых. - М. : Медицина, 2002. – С. 79–175.
3. Доповідь про стан навколишнього середовища у Сумській області у 2009 році. – Суми : ПКР «Ellada S», 2010. – 84 с.
4. Доповідь про стан навколишнього природного середовища в Сумській області у 2012 році [Електронний ресурс]. – 2013. – Режим доступу: <http://www.menr.gov.ua/docs/activity-dopovidi/regionalni/rehionalni-dopovidi-u-2012-rotsi/sumy2012.pdf>.
5. Клінічна онкологія : посіб. для студентів вищ. мед. навч. закл. IV рівня акредитації та лікарів-інтернів : присвяч. 200-річчю з дня народж. видатного вченого М.І. Пирогова / [Б.А. Болюх та ін.]; ред. Б.А. Болюх. — Вінниця : ДКФ, 2012. — 704 с.
6. Лекції з клінічної онкології: навч. посібник / [Г.В. Бондар, Ю.В. Думанський, С.В. Антіпова та ін.]. – Луганськ : ВАТ «Луганська обласна друкарня», 2009. - 586 с.
7. Онкологія: підручник / [Г.В. Бондар, Ю.В. Думанський, О.Ю. Попович та ін.]; за ред. Г.В. Бондаря, Ю.В. Думанського, О.Ю. Поповича]. - К. : ВСВ «Медицина», 2013. – 544 с.
8. Возіанов О.Ф. Онкоурологія сьогодні: досягнення, проблеми, перспективи / О.Ф. Возіанов, А.М. Романенко, І.О. Клименко // Онкологія. — 2006. — Т. 8, № 2. – С. 152-158.
9. Опухоли мочевыделительной системы и мужских половых органов. Морфологическая диагностика и генетика: Руководство / [Ю. Андреева, Г. Франка, Н. Данилова, Л. Москвина и др.]. - Москва : Практическая медицина, 2012. – 218 с.
10. Романюк А.М. Дослідження рецепторів естрогену, прогестерону та her-2/neu в тканині раку молочної залози в умовах впливу солей важких металів / А.М. Романюк, М.С. Ліндін, Р.А. Москаленко, А.В. Золотарьова // Журнал клінічних та експериментальних медичних досліджень. – 2014. – № 2 (2). – С. 168–175.
11. Cancer Statistics; Cancer Research UK. – Режим доступу <http://www.cancerresearchuk.org/health-professional/cancer-statistics>
12. Chang C.H. Association between levels of urinary heavy metals and increased risk of urothelial carcinoma / C.H. Chang, C.S. Liu, H.J. Liuetal // Int. J. Urol. – 2015. - doi: 10.1111/iju.13024.
13. Freedman N.D. Association between smoking and risk of bladder cancer among men and women / N.D. Freedman, D.T. Silverman, A.R. Hollenbeck [et al.] // JAMA. – 2011. – № 306 (7). – P. 737–45. doi: 10.1001/jama.2011.1142.
14. Janković S. Risk factors for bladder cancer / S. Janković, V. Radosavljević // Tumori. – 2007. – № 93 (1). – P. 4–12.
15. Järup L. Hazards of heavy metal contamination / L. Järup // British Medical Bulletin. – 2003. – № 68. – P. 167–182.
16. Kobeissi L.H. Urinary bladder cancer risk factors: a Lebanese case-control study / L.H. Kobeissi, I.A. Yassine, M.E. Jabbour [et al.]. // Asian Pac. J. Cancer. – 2013. – № 14 (5). – P. 3205–3211.

17. Tchounwou P.B. Heavy Metals Toxicity and the Environment / P.B. Tchounwou, C.G. Yedjou, A.K. Patlolla, D.J. Sutton // *EXS*. – 2012. – № 101. – P. 133–164.
 18. Vermeulen S.H. Recurrent urinary tract infection and risk of bladder cancer in the Nijmegen bladder cancer study / S.H. Vermeulen [et al.] // *Br. J. Cancer*. – 2015. – V.112(3). – P.594-600.
 19. Zheng Y.L. Urinary bladder cancer risk factors in Egypt: a multicentercase-controlstudy / Y.L. Zheng, S. Amr, D. Saleh [et al.] // *Cancer Epidemiol. Biomarkers*. – 2012. – № 21. – C. 537–546.

References

1. Arhipova G.I. Vpliv nadliskovogo vmistu vazhkih metaliv u pitnij vodi na organizm ljudini / G.I. Arhipova, T.O. Mudrak, D.V. Zavertana // *Visnik NAU*. – 2010. – № 1. – S. 232–235.
 2. Boev V.M. Himicheskie kancerogeny sredy obitanija i zlokachestvennye novoobrazovanija / V.M. Boev, V.F. Kusanov, V.V. Bystryh. - M. : Medicina, 2002. – S. 79–175.
 3. Dopovid' pro stan navkolishn'ogo seredovishha u Sums'kij oblasti u 2009 roci. – Sumi : PKP «Ellada S», 2010. – 84 s.
 4. Dopovid' pro stan navkolishn'ogo prirodnoho seredovishha v Sums'kij oblasti u 2012 roci [Elektronnij resurs]. – 2013. – Rezhim dostupu: <http://www.menr.gov.ua/docs/activity-dopovidi/regionalni/rehionalni-dopovidi-u-2012-rotsi-sumy2012.pdf>.
 5. Klinichna onkologija : posib. dlja studentiv vishh. med. navch. zakl. IV rivnja akreditacij ta likariv-interniv : prisvjach. 200-richchju z dnja narodzh. vidatnogo vchenogo M.I. Pirogova / [B.A. Boljuh ta in.]; red. B.A. Boljuh. — Vinnicja : DKF, 2012. — 704 s.
 6. Lekcii z klinichnoji onkologii: navch. posibnik / [G.V. Bondar, Ju.V. Dumans'kij, S.V. Antipova ta in.]. – Lugans'k : VAT «Lugans'ka oblasna drukarnja», 2009. - 586 s.
 7. Onkologija: pidruchnik / [G.V. Bondar, Ju.V. Dumans'kij, O.Ju. Popovich ta in.; za red. G.V. Bondarja, Ju.V. Dumans'kogo, O.Ju. Popovicha]. - K. : VSV «Medicina», 2013. – 544 s.
 8. Vozianov O.F. Onkourologija s'ogodni: dosjagnennja, problemi, perspektivi / O.F. Vozianov, A.M. Romanenko, I.O. Klimenko // *Onkologija*. — 2006. — T. 8, № 2. — S. 152-158.

9. Opuholi mochevydelitel'noj sistemy i muzhskih polovih organov. Morfoloicheskaia diagnostika i genetika: Rukovodstvo / [Ju. Andreeva, G. Franka, N. Danilova, L. Moskvina i dr.]. - Moskva : Prakticheskaia medicina, 2012. – 218 s.
 10. Romanjuk A.M. Doslidzhennja receptoriv estrogenu, progesteronu ta her-2/neu v tkanini raku molochnoi zaloziv u umovah vplivu solej vazhkih metaliv / A.M. Romanjuk, M.S. Lindin, R.A. Moskalenko, A.V. Zolotar'ova // *Zhurnal klinichnih ta eksperimental'nih medichnih doslidzen'*. – 2014. – № 2 (2). – S. 168–175.
 11. Cancer Statistics; Cancer Research UK. – Режим доступу <http://www.cancerresearchuk.org/health-professional/cancer-statistics>
 12. Chang C.H. Association between levels of urinary heavy metals and increased risk of urothelial carcinoma / C.H. Chang, C.S. Liu, H.J. Liuetal // *Int. J. Urol.* – 2015. - doi: 10.1111/iju.13024.
 13. Freedman N.D. Association between smoking and risk of bladder cancer among men and women / N.D. Freedman, D.T. Silverman, A.R. Hollenbeck [et al.] // *JAMA*. – 2011. – № 306 (7). – P. 737–45. doi: 10.1001/jama.2011.1142.
 14. Janković S. Risk factors for bladder cancer / S. Janković, V. Radosavljević // *Tumori*. – 2007. – № 93 (1). – P. 4–12.
 15. Järup L. Hazards of heavy metal contamination / L. Järup // *British Medical Bulletin*. – 2003. – № 68. – P. 167–182.
 16. Kobeissi L.H. Urinary bladder cancer risk factors: a Lebanese case-control study / L.H. Kobeissi, I.A. Yassine, M.E. Jabbour [et al.] // *Asian Pac. J. Cancer*. – 2013. – № 14 (5). – P. 3205–3211.
 17. Tchounwou P.B. Heavy Metals Toxicity and the Environment / P.B. Tchounwou, C.G. Yedjou, A.K. Patlolla, D.J. Sutton // *EXS*. – 2012. – № 101. – P. 133–164.
 18. Vermeulen S.H. Recurrent urinary tract infection and risk of bladder cancer in the Nijmegen bladder cancer study / S.H. Vermeulen [et al.] // *Br. J. Cancer*. – 2015. – V.112(3). – P.594-600.
 19. Zheng Y.L. Urinary bladder cancer risk factors in Egypt: a multicentercase-controlstudy / Y.L. Zheng, S. Amr, D. Saleh [et al.] // *Cancer Epidemiol. Biomarkers*. – 2012. – № 21. – C. 537–546.

Реферат

ЭКОЛОГИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ ВОЗНИКНОВЕНИЯ ПАТОЛОГИИ МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ

Романюк А.Н., Сикора В.В., Лындин Н.С., Сикора В.В., Поддубный А.М.

Ключевые слова: мочевой пузырь, соли тяжелых металлов, рак, экология, онкологическая заболеваемость.

Влиятельное место среди злокачественных опухолей, как в Украине, так и в других странах мира, занимает рак мочевого пузыря (РМП). Это, возможно, связано с токсичностью и распространенностью в окружающей среде вредоносных элементов, количество которых прогрессивно увеличивается за счет выбросов химической промышленности, поступления солей тяжелых металлов (СТМ) в почву и воду после техногенных катастроф. Целью данного исследования стало изучение возможных экологических факторов, которые влияют на заболеваемость населения различных районов Сумской области и развитие рака мочевого пузыря. Проведен скрининговый анализ онкологической заболеваемости мочевого пузыря среди населения Сумщины за 2014-2015 годы. Изучена экологическая ситуация в Сумской области. Сумская область входит в группу областей (7 областей) Украины с наивысшим количеством злокачественных новообразований мочевого пузыря на 100 тыс. населения. Она находится на третьем месте по онкологической заболеваемости мочеполовой системы. Учитывая количество всех злокачественных новообразований, область занимает второе место среди взрослого населения Украины. При анализе экологической ситуации в Сумской области установлено, что этот регион испытывает постоянное антропогенное воздействие, что, в свою очередь, ведет к загрязнению окружающей среды. В качестве главных загрязнителей внешней среды выступают тяжелые металлы и другие соединения, удобрения, ядохимикаты и радиоактивные элементы. Таким образом, из результатов нашего исследования следует, что проблема заболеваемости РМП в Сумской области является актуальной, так как существует много экзогенных факторов, которые ведут к развитию этого заболевания.

Summary

ENVIRONMENTAL FACTORS RESULTING IN URINARY BLADDER PATHOLOGY

Romaniuk A.M., Sikora V.V., Lyndin M.S., Sikora V.V., Pidubnyy A.M.

Key words: urinary bladder, heavy metal salts, cancer, environmental pollution, oncologic morbidity.

Urinary bladder cancer (UBC) ranks the leading position among malignant tumours, in Ukraine and worldwide. This is possible due to the prevalence and distribution of toxic and harmful elements in environmental, whose number progressively increases due to chemical emissions, increase of heavy metal salts (HMS) in soil and water after anthropogenic catastrophes and etc. The purpose of this study was to investigate possible environmental factors affecting population morbidity in various districts of Sumy region and the development of urinary bladder cancer. Screening analysis of urinary bladder oncologic morbidity among the Sumy region population in 2014-2015 was carried out. We also assessed environmental situation in the Sumy region. Sumy region is one of the 7 Ukrainian regions with the highest number of urinary bladder malignant tumours on 100000 of population. It is in third place in oncologic morbidity of urogenital system.

Given the number of all malignant tumours, the region ranks the second position among the adult population of Ukraine. In the analysis of the ecological situation in the Sumy region found that the region is undergoing constant anthropogenic influence, which in turn leads to environmental pollution. Heavy metals and other chemical compounds, fertilizers, pesticides and radioactive elements are the main contaminants of soil. Thus, the results of our research show that the UBC incidence in Sumy region is relevant because there are many exogenous factors that lead to the development of the disease.

УДК 577.15:547.441:612.062:616-005.4-036.12:616.379-008.64

Серік С.А., Сердобінська-Канівець Е.М., Ченчик Т.О.

СТАН АНТИОКСИДАНТНОЇ СИСТЕМИ І РІВЕНЬ МАЛОНОВОГО ДІАЛЬДЕГІДУ У ХВОРИХ НА ІШЕМІЧНУ ХВОРОБУ СЕРЦЯ ТА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 2 ТИПУ

ДУ «Національний інститут терапії ім. Л.Т. Малої НАМН України», м. Харків

Патогенетичні механізми, що зумовлюють ранній розвиток і агресивний перебіг ішемічної хвороби серця (ІХС) при цукровому діабеті (ЦД) до кінця не ясні. Серед них значне місце займає оксидативний стрес. Дані про стан антиоксидантної системи при діабеті суперечливі. Тому було проаналізовано залежність стану антиоксидантної системи від ступеня порушень вуглеводного обміну у хворих на ІХС в поєднанні з ЦД 2 типу. Обстежено 163 хворих на стабільну ІХС, з яких у 88 діагностований ЦД 2 типу. Хворі з ЦД 2 типу були розділені на дві групи в залежності від рівня глікозилюваного гемоглобіну (HbA1c): 42 пацієнта з рівнем HbA1c $\geq 7,00\%$ та 46 - з HbA1c $< 7,00\%$. У сироватці крові визначали вміст сульфгідрильних груп (SH-груп), малонового діальдегіду (МДА) і активність глутатіонпероксидази (ГПО) в гемолізаті крові. При ІХС без ЦД різні компоненти антиоксидантної системи змінювалися різноспрямовано: активність ГПО підвищувалася, а рівні SH-груп зменшувалися щодо контролю. При ІХС з ЦД активність антиоксидантної системи виявилася тісно пов'язана з гіперглікемією, показники ГПО і SH-груп при рівні HbA1c $\geq 7,00\%$ були достовірно нижче, ніж при HbA1c $< 7,00\%$ і при ІХС без ЦД, а при рівні HbA1c $< 7,00\%$ - їх зменшення щодо показників групи хворих на ІХС без ЦД було незначним. Вміст МДА виявився найвищим при ІХС з ЦД 2 типу і, незалежно від рівня глікемії, був достовірно більше, ніж при ІХС без ЦД.

Ключові слова: антиоксидантна система, малоновий діальдегід, ішемічна хвороба серця, цукровий діабет.

Дослідження виконувалось у рамках науково-дослідної роботи «Вивчити метаболічні та генетичні механізми формування тромботичних порушень при ішемічній хворобі серця в поєднанні з цукровим діабетом 2 типу», № держ. реєстрації 0114U001166, термін виконання 2014-2016 рр.

Вступ

Цукровий діабет (ЦД) 2 типу є потужним чинником розвитку ішемічної хвороби серця (ІХС) та її несприятливого перебігу. В ряді епідеміологічних досліджень було показано, що у хворих на ЦД 2 типу ризик розвитку ІХС в 2-3 рази вище, ніж у хворих без діабету, а ризик фатальних коронарних подій у хворих із діабетом без ІХС такий самий, як у пацієнтів, які вже мають прояви ІХС [15]. Поєднання ІХС з діабетом ідентифікує групу хворих найбільш високого ризику коронарної смерті. Незважаючи на активні дослідження, патогенетичні механізми тісного взаємозв'язку між ЦД та ІХС, які обумовлюють ранній розвиток і агресивний перебіг коронарного атеросклерозу, поки що остаточно не зрозумілі і активно вивчаються. Серед них значне місце відводиться оксидативному стресу.

Відомо, що оксидативний стрес пов'язаний з різкою інтенсифікацією вільно-радикальних процесів в організмі і є наслідком підсиленого утворення активних форм кисню [5, 6, 17]. Перекисне окислення ліпідів (ПОЛ) і дисфункція антиоксидантної системи вносять істотний вклад у розвиток і прогресування коронарного атеросклерозу [6]. В багатьох роботах було показано, що утворення кінцевого продукту ПОЛ - малонового діальдегіду (МДА) значно підвищується при ЦД [5,

17 3, 2]. Навіть є роботи, в яких визначення МДА запропоновано використовувати у якості методу раннього виявлення діабету [3]. Доведено, що підвищений рівень МДА у хворих на ЦД 2 типу асоціюється із ризиком серцево-судинних захворювань [17].

Відносно стану антиоксидантної системи при діабеті однозначних даних немає. В одних роботах встановлено підвищення активності антиоксидантних ензимів [16, 10], в других - їх зменшення [7, 11], а в третіх - відсутність будь-яких змін [4]. Цілковито можливо, що однією з причин таких розбіжностей може бути коливання глікемії. Як відомо, гіперглікемія при неконтрольованому діабеті є причиною автоокислення глюкози, неenzимного глікозилювання протеїнів і активації метаболізму поліолу із збільшенням проявів оксидативного стресу [10, 11]. У зв'язку з цим викликає інтерес залежність стану антиоксидантної системи від ступеню порушень вуглеводного обміну у хворих на ІХС у поєднанні з ЦД 2 типу.

Мета дослідження

Оцінити стан антиоксидантної системи і рівень МДА у хворих на ІХС у поєднанні із ЦД 2 типу в залежності від рівню глікозилюваного гемоглобіну (HbA1c).

Об'єкт і методи дослідження

Після підписання інформованої згоди на участь у дослідженні, схваленої локальним етичним комітетом з біоетики при ДУ «НІТ ім. Л.Т. Малої НАМН України» було включено 163 хворих на стабільну ІХС, з яких у 88 діагностовано ЦД 2 типу. Хворі із супутнім діабетом були розподілені на дві групи в залежності від рівню HbA1c: група з рівнем HbA1c $\geq 7,00\%$ включала 42 пацієнта, група з рівнем HbA1c $< 7,00\%$ - 46 пацієнтів. Для вивчення стану антиоксидантної системи оцінювали активність ГПО і рівень сульфгідрильних груп (SH-груп). Рівень МДА використовували у якості маркера інтенсивності ПОЛ. Активність ГПО (КФ 1.11.1.9) в ЕДТА-гемолізаті визначали за зменшенням вмісту відновленого глутатіону в процесі 5-хвилинної інкубації дослідного зразка гемолізату в присутності окислюючого субстрату фотометричним методом [1]. SH-групи та МДА визначали в сироватці крові за допомогою фотометричного методу [1]. Використовували наступні реактиви: тиобарбітурову кислоту фірми "Organika" (Германія), дитіобіснітробензойну кислоту фірми Merck (Германія), відновлений глутатіон фірми Sigma-Aldrich (Японія), гідроперекис кумолу фірми Merck (Германія), решта реактивів вітчизняного виробництва марки чда або хч. Рівень HbA1c визначали в крові з використанням тест-систем фірми Human GmbH методом іонообмінної хромато-

рафії. Статистичні дані обробляли з використанням програми Statistika 6.0 (StatSoft Inc, США).

Результати досліджень та їх обговорення

При аналізі оксидантної активності за рівнем МДА у хворих на ІХС у поєднанні з ЦД 2 типу у порівнянні з групою без ЦД і групою контролю було встановлено, що вміст цього альдегіду виявився найвищим в групі з ЦД 2 типу ($5,37 \pm 0,14$ мкмоль/л), він значно перевищував дані в групі без ЦД ($4,93 \pm 0,15$ мкмоль/л) ($p < 0,05$) і в групі контролю ($4,48 \pm 0,12$ мкмоль/л) ($p < 0,05$) (табл. 1). В групі ІХС без діабету показники МДА також достовірно перевищували контрольні значення ($p < 0,05$) (табл. 1). Отримані нами дані співпадають із роботами інших авторів, які продемонстрували значне підвищення рівнів МДА у хворих на діабет з ускладненнями та без, у порівнянні із здоровою групою контролю [14, 9]. Так, Santilli L. із співавт. (2015) виявили підвищення показників МДА у хворих на ІХС без діабету і у хворих на ІХС на тлі ЦД 2 типу у порівнянні з контрольними даними. Максимальні значення МДА автори також відзначали при поєднанні ІХС з діабетом [14]. Mahreen R. із співавт. (2010) спостерігали значне підвищення рівнів МДА у хворих на ЦД 2 типу із інфарктом міокарда у порівнянні із хворими на діабет без ускладнень і у зрівнянні з групою контролю [9].

Таблиця 1
Рівні МДА та антиоксидантів в обстежених групах (M \pm m).

Показники	Контроль	ІХС	ІХС + ЦД
	I (n = 23)	II (n = 75)	III (n = 88)
МДА (мкмоль/л)	4,48 \pm 0,22	4,93 \pm 0,15 p II-I < 0,04	5,37 \pm 0,14 p III-I < 0,05 p III-II < 0,04
SH-групи (мкмоль/л)	706,52 \pm 10,18	675,52 \pm 19,89 p II-I < 0,05	638,07 \pm 10,41 p III-I < 0,05 p III-II < 0,05
ГПО (мккат/гНв)	4,92 \pm 0,16	5,30 \pm 0,11 p II-I < 0,05	5,09 \pm 0,08 p III-II < 0,05

Примітка: p - достовірність відмінностей із зазначенням порівнюваних груп.

При вивченні стану антиоксидантної системи було відзначено, що рівень SH-груп виявився найнижчим в групі з ЦД ($638,07 \pm 10,41$ мкмоль/л) і був достовірно нижче, ніж в групі без ЦД ($675,52 \pm 19,89$ мкмоль/л) і в групі контролю ($706,52 \pm 10,18$ мкмоль/л) ($p < 0,05$, $p < 0,05$), (табл. 1). Показники SH-груп у хворих на ІХС без діабету також були достовірно нижче контрольних значень ($p < 0,05$) (табл. 1). Отримані нами дані співпадають із результатами інших авторів і свідчать про те, що у хворих на ІХС без діабету і у хворих на ІХС на тлі ЦД 2 типу відбувається пригнічення досліджуваних нами показників антиоксидантної системи. Найбільше зниження рівню SH-груп відзначається при діабеті [3, 2].

При аналізі активності ГПО встановлено, що

вона була найвищою в групі ІХС без ЦД ($5,30 \pm 0,11$ мккат/гНв): вище ніж в групі контролю ($4,92 \pm 0,16$ мккат/гНв), і в групі з діабетом ($5,09 \pm 0,08$ мккат/гНв) ($p < 0,05$, $p < 0,05$), відповідно (табл. 1). У той же час, достовірної різниці між показниками активності ГПО в групі ІХС з ЦД і групою контролю не відмічалось ($p > 0,05$) (табл. 1). У фізіологічних умовах супероксидний радикал вилучається системою антиоксидантного захисту. ГПО знаходиться в цитозолі і мітохондріях і нейтралізує H₂O₂ шляхом окислення глутатіону навіть з більшою ефективністю, ніж каталаза [8]. Висока активність ГПО в групі ІХС без діабету може бути результатом збільшеного синтезу даного ензиму, стимульованого реактивними формами кисню, і свідчити про збереження

реактивності даного компонента антиоксидантної системи [12]. При поєднанні ІХС з ЦД 2 типу спостерігається зменшення реактивності ГПО. Відсутність активації ГПО при діабеті також була виявлена іншими авторами [4].

Отже, отримані дані дозволили встановити, що при ІХС без діабету різні компартменти антиоксидантної системи виявляли різну реактивність: активність ГПО підвищувалась, а рівні SH-груп зменшувались відносно контрольних показників. При ІХС на тлі ЦД 2 типу, у порівнянні з ІХС без діабету, відмічалось зниження обох ланок антиоксидантного захисту, що свідчить про

більш виражені порушення в антиоксидантній системі у хворих на ЦД 2 типу.

При вивченні показників активності ПОЛ, в залежності від рівню HbA1c, було отримано наступні дані. Рівні МДА при ЦД 2 типу у групі з глікемією $\geq 7,0\%$ склали $(5,47 \pm 0,12 \text{ мкмоль/л})$, а при глікемії $< 7,0\%$ $(5,30 \pm 0,09 \text{ мкмоль/л})$, і вірогідно не відрізнялись між собою ($p > 0,05$) (табл. 2). При цьому рівні МДА були достовірно вищими, ніж у хворих на ІХС без ЦД і в групі контролю, не тільки у хворих з рівнем HbA1c $\geq 7,0\%$, але і у хворих на ІХС з ЦД з рівнем HbA1c $< 7,0\%$ ($p < 0,05$) (табл. 2).

Таблиця 2

Досліджувані показники в залежності від рівню глікозильованого гемоглобіну ($M \pm m$).

Показники	Контроль I (n = 23)	ІХС II (n = 75)	ІХС + ЦД	
			< 7,00 % III (n = 46)	$\geq 7,00\%$ IV (n = 42)
МДА (мкмоль/л)	4,48 \pm 0,22	4,93 \pm 0,15 p II-I < 0,04	5,30 \pm 0,09 p III-I < 0,05 p III-II < 0,05	5,47 \pm 0,12 p IV-I < 0,05 p IV-II < 0,05
SH-групи (мкмоль/л)	706,52 \pm 10,18	675,52 \pm 19,89 p II-I < 0,05	648,03 \pm 10,57 p III-I < 0,05	625,02 \pm 11,51 p IV-I < 0,05 p IV-II < 0,05 p IV-III < 0,05
ГПО (мккат/гНв)	4,92 \pm 0,16	5,30 \pm 0,11 p II-I < 0,05	5,01 \pm 0,17	4,24 \pm 0,10 p IV-II < 0,05 p IV-III < 0,05

Примітка: p - достовірність відмінностей із зазначенням порівнюваних груп.

Таким чином, вміст кінцевого продукту ПОЛ - МДА виявився найвищим при ІХС з ЦД 2 типу і, незалежно від значень глікемії, був вірогідно більшим ніж при ІХС без ЦД, при цьому в групі ІХС з діабетом він зростає незначуще від рівня HbA1c. Відсутність значного приросту МДА у хворих з ЦД і рівнем HbA1c $\geq 7,0\%$ може бути обумовлена порушенням реактивності поліморфноядерних нейтрофілів, які являються суттєвим джерелом активних форм кисню. У декількох роботах показано, що у діабетиків гіперглікемія приводить до перезбудження поліморфноядерних нейтрофілів і вони не можуть стимулювати утворення активних форм кисню [13, 18].

Порівняння показників антиоксидантної системи в залежності від рівню HbA1c дозволило виявити наступні дані. Було встановлено, що в групі із рівнем HbA1c $\geq 7,0\%$ рівень SH-груп ($625,02 \pm 11,51 \text{ мкмоль/л}$) і активність ГПО ($4,24 \pm 0,10 \text{ мккат/гНв}$) були достовірно нижче, ніж у групі з рівнем HbA1c $< 7,0\%$ - ($648,03 \pm 10,57 \text{ мкмоль/л}$) і ($5,01 \pm 0,17 \text{ мккат/гНв}$), відповідно ($p < 0,05$, $p < 0,05$) (табл. 2). Порівняння показників антиоксидантної системи у групах хворих на ІХС з ЦД 2 типу, виділених за рівнем HbA1c, з групою хворих на ІХС без такого дозволило встановити, що у хворих з ЦД з показником HbA1c $\geq 7,00\%$, рівень SH-груп та активність ГПО були достовірно нижчими ($p < 0,01$), ніж у хворих без ЦД, а у групі з рівнем HbA1c $< 7,00\%$ зменшувались відносно показників групи хворих без діабету незначуще ($p > 0,05$) (табл. 2). У зрівнянні з контрольними

даними рівень SH-груп був нижче і в групі з ЦД при HbA1c $\geq 7,0\%$ ($p < 0,05$), і при HbA1c $< 7,0\%$ ($p < 0,05$), і при ІХС без діабету ($p < 0,05$) (табл. 2). Активність ГПО суттєво відрізнялась від контрольних даних тільки в групі ІХС без діабету, де значуще перевищувала контрольні показники (табл. 2). Отже, при ІХС з ЦД активність антиоксидантної системи тісно пов'язана із гіперглікемією, найгірші показники SH-груп і ГПО спостерігалися при ІХС на тлі ЦД 2 типу із декомпенсованим вуглеводним обміном. Отримані дані вказують, що гіперглікемія сприяє зниженню реактивності різних ланок антиоксидантної системи і є додатковим патогенетичним підтвердженням необхідності контролю глікемії.

Висновки та подальші перспективи

Таким чином, отримані дані свідчать про складні патогенетичні механізми дисбалансу в системі ПОЛ/антиоксидантна система при ІХС на тлі ЦД 2 типу і без нього. Проведена робота вказує на різну реактивність ензимних і протеїнових ланок антиоксидантної системи на фоні інтенсифікації вільно-радикальних процесів при ІХС. Виявлено, що порушення в антиоксидантній системі визначаються рівнем глікемії, в той час як активність МДА від глікемії практично не залежить. Відсутність однозначних змін показників, які нами вивчалися, вказує на те, що гіперглікемія є важливим, але не єдиним патогенетичним чинником активації вільнорадикальних процесів при діабеті. Потрібні подальші більш масштабні дослідження у цій галузі медицини.

Література

1. Арутюнов А.В. Методы оценки свободнорадикального окисления и антиоксидантной системы организма. Методические рекомендации / А.В. Арутюнов, Е.Е. Дубинина, Н.Н. Зыбина. – СПб. : ИКФ «Фолиант», 2000. – 104 с.
2. Araki E. Oxidative stress: a cause and therapeutic target of diabetic complications / E. Araki, T. Nashikawa // J. of diabetes Invest. – 2010. – Vol. 1 (3). – P. 90-96.
3. Arora R. Lipid peroxidation: a possible marker for diabetes / R. Arora, A. Pal, S. Arora // J. diabetes metab. – 2013. – P.11.
4. Bandeira S.M. Characterization of blood oxidative stress in type 2 diabetes mellitus patients: increase in lipid peroxidation and SOD activity / S.M. Bandeira, G.S. Guedes, L.J. da Fonseca [et al.] // Oxid Med. Cell Longev. – 2012. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3509371/pdf/OXIMED2012-819310.pdf>.
5. Das A. Mammalian target of rapamycin (mTOR) inhibition with rapamycin improves cardiac function in type 2 diabetic mice: potential role of attenuated oxidative stress and altered contractile protein expression / A. Das, D. Durrant, S. Koka [et al.] // The Journal of Biological Chemistry. – 2014. – Vol. 289 (7). – P. 4145–4160.
6. Flores-Mateo G. Oxidative stress is associated with an increased antioxidant defense in elderly subjects: a multilevel approach / G. Flores-Mateo, R. Elosua, T. Rodriguez-Blanco [et al.] // PLOS ONE. – 2014. – Vol. 9 (9). – P. e105881.
7. Harani H. Preliminary evaluation of the antioxidant trace elements in an Algerian patient with type 2 diabetes: special role of manganese and chromium / H. Harani, A. Otmane, M. Makrelouf [et al.] // Ann. Biol. Clin. – 2012. – Vol. 70. – P. 669–677.
8. Lamichhane A. Malondialdehyde (MDA): an oxidative stress marker in type II Diabetes mellitus with and without complications / A. Lamichhane, S. Prasad, N. Bhaskar [et al.] // Current Trends in Biotechnology and Chemical Research. – 2012. – Vol. 2 (2). – P. 110-112.
9. Lapenna S. Oxidative stress-related mechanisms affecting response to aspirin in diabetes mellitus / S. Lapenna, L.B. Davi // Free Radic. Biol. Med. – 2015. – Vol. 80. – P. 101-110.
10. Likidilid A. Lipid peroxidation and antioxidant enzyme activities in erythrocytes of type 2 diabetic patients / A. Likidilid, N. Patchanans, T. Peerapatdit [et al.] // J. Med. Assoc. Thai. – 2010. – Vol. 93. – P. 682–693.
11. Likidilid A. Glutathione and glutathione peroxidase in type 1 diabetic patients / A. Likidilid, N. Patchanans, S. Poldee [et al.] // J. Med. Assoc. Thai. – 2007. – Vol. 90. – P. 1759–1767.
12. Mahreen R. Significantly increased levels of serum malondialdehyde in type II diabetics with myocardial infarction / R. Mahreen, M. Mohsin, Z. Nashreen [et al.] // Int. J. Diab. Ctries. – 2010. – Vol. 30. – P. 49-51.
13. Pisarczyk-Wiza D. Increase in glycaemia stimulates reactive oxygen species (ROS) production by polymorphonuclear neutrophils in type 2 diabetic patients / D. Pisarczyk-Wiza, D. Zozulińska-Ziólkiewicz, H. Wysocki [et al.] // Journal of Pre-Clinical and Clinical Research. – 2011. – Vol. 5 (1). – P. 22-27.
14. Saisho Y. Glycemic variability and oxidative stress: a link between diabetes and cardiovascular disease? / Y. Saisho // Int. J. Mol. Sci. – 2014. – Vol. 15. – P. 18381-18406.
15. Sarwar N. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: A collaborative meta-analysis of 102 prospective studies / N. Sarwar, P. Gao, S.R. Seshasai [et al.] // Lancet. – 2010. – Vol. 375. – P. 2215–2222.
16. Taheri E. The relationship between the activates of antioxidant enzymes in red blood cells and body mass index in Iranian type 2 diabetes and healthy subjects / E. Taheri, M. Djalali, A. Saedisomeolia [et al.] // J. Diabetes Metab. Disord. – 2012. – Available at <http://link.springer.com/article/10.1186/2251-6581-11-16/fulltext.html>.
17. Tangvarasittichai S. Oxidative stress, insulin resistance, dyslipidemia and type 2 diabetes mellitus / S. Tangvarasittichai // World J. Diabetes. – 2015. – Vol. 6 (3). – P. 456-480.
18. Wierusz-Wysocka B. The evidence of polymorphonuclear neutrophils (PMN) activation in patients with insulin-dependent diabetes mellitus / B. Wierusz-Wysocka, H. Wysocki, H. Siekierka [et al.] // J. Leu-koc. Biol. – 1987. – Vol. 42. – P. 519-523.

References

1. Arutjunov A.V. Metody ocenki svobodnoradikal'nogo okislenija i antioksidantnoj sistemy organizma. Metodicheskie rekomendacii / A.V. Arutjunov, E.E. Dubinina, N.N. Zybina. – Spb. : IKF «Foliant», 2000. – 104 s.
2. Araki E. Oxidative stress: a cause and therapeutic target of diabetic complications / E. Araki, T. Nashikawa // J. of diabetes Invest. – 2010. – Vol. 1 (3). – P. 90-96.
3. Arora R. Lipid peroxidation: a possible marker for diabetes / R. Arora, A. Pal, S. Arora // J. diabetes metab. – 2013. – P.11.
4. Bandeira S.M. Characterization of blood oxidative stress in type 2 diabetes mellitus patients: increase in lipid peroxidation and SOD activity / S.M. Bandeira, G.S. Guedes, L.J. da Fonseca [et al.] // Oxid Med. Cell Longev. – 2012. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3509371/pdf/OXIMED2012-819310.pdf>.
5. Das A. Mammalian target of rapamycin (mTOR) inhibition with rapamycin improves cardiac function in type 2 diabetic mice: potential role of attenuated oxidative stress and altered contractile protein expression / A. Das, D. Durrant, S. Koka [et al.] // The Journal of Biological Chemistry. – 2014. – Vol. 289 (7). – P. 4145–4160.
6. Flores-Mateo G. Oxidative stress is associated with an increased antioxidant defense in elderly subjects: a multilevel approach / G. Flores-Mateo, R. Elosua, T. Rodriguez-Blanco [et al.] // PLOS ONE. – 2014. – Vol. 9 (9). – P. e105881.
7. Harani H. Preliminary evaluation of the antioxidant trace elements in an Algerian patient with type 2 diabetes: special role of manganese and chromium / H. Harani, A. Otmane, M. Makrelouf [et al.] // Ann. Biol. Clin. – 2012. – Vol. 70. – P. 669–677.
8. Lamichhane A. Malondialdehyde (MDA): an oxidative stress marker in type II Diabetes mellitus with and without complications / A. Lamichhane, S. Prasad, N. Bhaskar [et al.] // Current Trends in Biotechnology and Chemical Research. – 2012. – Vol. 2 (2). – P. 110-112.
9. Lapenna S. Oxidative stress-related mechanisms affecting response to aspirin in diabetes mellitus / S. Lapenna, L.B. Davi // Free Radic. Biol. Med. – 2015. – Vol. 80. – P. 101-110.
10. Likidilid A. Lipid peroxidation and antioxidant enzyme activities in erythrocytes of type 2 diabetic patients / A. Likidilid, N. Patchanans, T. Peerapatdit [et al.] // J. Med. Assoc. Thai. – 2010. – Vol. 93. – P. 682–693.
11. Likidilid A. Glutathione and glutathione peroxidase in type 1 diabetic patients / A. Likidilid, N. Patchanans, S. Poldee [et al.] // J. Med. Assoc. Thai. – 2007. – Vol. 90. – P. 1759–1767.
12. Mahreen R. Significantly increased levels of serum malondialdehyde in type II diabetics with myocardial infarction / R. Mahreen, M. Mohsin, Z. Nashreen [et al.] // Int. J. Diab. Ctries. – 2010. – Vol. 30. – P. 49-51.
13. Pisarczyk-Wiza D. Increase in glycaemia stimulates reactive oxygen species (ROS) production by polymorphonuclear neutrophils in type 2 diabetic patients / D. Pisarczyk-Wiza, D. Zozulińska-Ziólkiewicz, H. Wysocki [et al.] // Journal of Pre-Clinical and Clinical Research. – 2011. – Vol. 5 (1). – P. 22-27.
14. Saisho Y. Glycemic variability and oxidative stress: a link between diabetes and cardiovascular disease? / Y. Saisho // Int. J. Mol. Sci. – 2014. – Vol. 15. – P. 18381-18406.
15. Sarwar N. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: A collaborative meta-analysis of 102 prospective studies / N. Sarwar, P. Gao, S.R. Seshasai [et al.] // Lancet. – 2010. – Vol. 375. – P. 2215–2222.
16. Taheri E. The relationship between the activates of antioxidant enzymes in red blood cells and body mass index in Iranian type 2 diabetes and healthy subjects / E. Taheri, M. Djalali, A. Saedisomeolia [et al.] // J. Diabetes Metab. Disord. – 2012. – Available at <http://link.springer.com/article/10.1186/2251-6581-11-16/fulltext.html>.
17. Tangvarasittichai S. Oxidative stress, insulin resistance, dyslipidemia and type 2 diabetes mellitus / S. Tangvarasittichai // World J. Diabetes. – 2015. – Vol. 6 (3). – P. 456-480.
18. Wierusz-Wysocka B. The evidence of polymorphonuclear neutrophils (PMN) activation in patients with insulin-dependent diabetes mellitus / B. Wierusz-Wysocka, H. Wysocki, H. Siekierka [et al.] // J. Leu-koc. Biol. – 1987. – Vol. 42. – P. 519-523.

Реферат

СОСТОЯНИЕ АНТИОКСИДАНТНОЙ СИСТЕМЫ И УРОВЕНЬ МАЛОНОВОГО ДИАЛЬДЕГИДА У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА И САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА

Серик С.А., Сердобинская-Канивец Э.Н., Ченчок Т.А.

Ключевые слова: антиоксидантная система, малоновый диальдегид, ишемическая болезнь сердца, сахарный диабет.

Патогенетические механизмы, обуславливающие раннее развитие и агрессивное течение ишемической болезни сердца (ИБС) при сахарном диабете (СД) до конца не ясны. Среди них значительное место занимает оксидативный стресс. Данные о состоянии антиоксидантной системы при диабете противоречивы. Поэтому была проанализирована зависимость состояния антиоксидантной системы от степени нарушений углеводного обмена у больных ИБС в сочетании с СД 2 типа. Обследовано 163

больных стабильной ИБС, из которых у 88 диагностирован СД 2 типа. Больные с СД 2 типа были разделены на две группы в зависимости от уровня гликозилированного гемоглобина (HbA1c): 42 пациента с уровнем HbA1c $\geq 7,00\%$ и 46 - с HbA1c $<7,00\%$. В сыворотке крови определяли содержание сульфгидрильных групп (SH-групп), малонового диальдегида (МДА) и активность глутатионпероксидазы (ГПО) в гемолизате крови. При ИБС без СД различные компоненты антиоксидантной системы изменялись разнонаправленно: активность ГПО повышалась, а уровни SH-групп уменьшались относительно контроля. При ИБС с СД активность антиоксидантной системы оказалась тесно связана с гипергликемией, показатели ГПО и SH-групп при уровне HbA1c $\geq 7,00\%$ были достоверно ниже, чем при HbA1c $< 7,00\%$ и при ИБС без СД, а при уровне HbA1c $< 7,00\%$ - их уменьшение относительно показателей группы больных ИБС без СД было незначительным. Содержание МДА оказалось самым высоким при ИБС с СД 2 типа и, независимо от уровня гликемии, было достоверно больше, чем при ИБС без СД.

Summary

ANTIOXIDANT SYSTEM AND LEVEL OF MALONIC DIALDEHYDE IN PATIENTS WITH ISCHEMIC HEART DISEASE AND TYPE 2 DIABETES

Serik S.A., Serdobinska-Kanivets E.M., Chenchyk T.O.

Key words: antioxidant system, malonic dialdehyde, coronary heart disease, diabetes mellitus.

Pathogenetic mechanisms that cause the early development and aggressive progress of coronary heart disease, in patients with diabetes mellitus are not completely clear. Oxidative stress occupies the significant place among them. Information about the antioxidant system in diabetes is contradictory. Therefore, we analyzed dependence of the antioxidant system state on the degree of impairment in carbohydrate metabolism in patients with coronary heart disease and type 2 diabetes mellitus. We examined 163 patients with stable coronary heart disease, and 88 of them were diagnosed to have type 2 diabetes mellitus. Patients with concomitant type 2 diabetes mellitus were divided into two groups depending on the level of glycosylated haemoglobin, there were 42 patients with glycosylated hemoglobin $\geq 7,00\%$ levels and 46 individuals with glycosylated hemoglobin $< 7,00\%$. We evaluated sulfhydryl groups and malonic dialdehyde indicators in blood serum, and glutathione peroxidase activity in blood hemolysate. It was established that in coronary heart disease without diabetes mellitus various compartments of the antioxidant system were changed in different directions: glutathione peroxidase activity increased, and the levels of sulfhydryl groups decreased relative to the control data. In coronary heart disease with diabetes mellitus the antioxidant system activity was closely correlated with hyperglycaemia. The level of the glutathione peroxidase and sulfhydryl groups with glycosylated haemoglobin $\geq 7,00\%$ was significantly lower than with glycosylated haemoglobin $< 7,00\%$ and in coronary heart disease without diabetes group. Glutathione peroxidase and sulfhydryl group reducing at the level of glycosylated hemoglobin $< 7,00\%$ on the indicators of coronary heart disease without diabetes group were not significant. The level of malonic dialdehyde was the highest in coronary heart disease with type 2 diabetes mellitus and independently of glycemic index was significantly higher than in coronary heart disease without diabetes mellitus.

УДК 616.132-007.64-036.19

Скибчик В.А., Онищук Ю.І., Омеляш У.В., Белюсова В.М., Будзінська О.Л.

АТИПОВИЙ ПЕРЕБІГ РОЗШАРОВОУЮЧОЇ АНЕВРИЗМИ АОРТИ

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

Розшаровуючі аневризми грудного відділу аорти (РАА) – вид аневризм, що характеризується розшаруванням стінки аорти з утворенням дифузних аневризм. Найчастішою причиною розвитку розриву аневризми аорти є атеросклеротичне ураження стінки аорти при наявності супутньої артеріальної гіпертензії. Проблема РАА до теперішнього часу залишається актуальною у зв'язку з труднощами діагностики і поганим прогнозом. Хоча в даний час можливості діагностики РАА розширилися у зв'язку із застосуванням неінвазивних методів, однак в реальній клінічній практиці відсоток діагностичних помилок залишається високим. Проведений нами аналіз свідчить, що РАА – складне і поліморфне захворювання, що має різноманіття клінічних проявів. Поліпшення діагностики залежить від знання лікарями основних варіантів комплексу симптомів, що дозволяють вчасно почати лікування, тим самим зберегти життя пацієнтам.

Ключові слова: розшаровуюча аневризма, аорта, медіанекроз, атеросклероз.

Дане дослідження є фрагментом планової НДР «Вплив професійних шкідливостей та надмірних доз алкоголю на особливості клінічного перебігу і лабораторні показники крові у хворих на токсичну кардіоміопатію та гострі форми ішемічної хвороби серця», № державної реєстрації 0101U009230.

Розшаровуючі аневризми грудного відділу аорти (РАА) – вид аневризм, що характеризується розшаруванням стінки аорти з утворенням дифузних аневризм. За даними зарубіжних авторів, вони становлять 20% від аневризм грудної аорти і 6% від усіх аневризм аорти [6-8].

Причинами розриву аневризми аорти є атеросклероз, кістозний медіанекроз аорти – синдром Гзеля–Ердгейма, синдром Марфана, сифілітичний мезаортит, неспецифічний орто артеріїт, синдром Елорса-Данлоса тощо.

Найчастішою причиною розвитку розриву аневризми аорти є атеросклеротичне ураження стінки аорти при наявності супутньої артеріальної гіпертензії [1]. Процес починається з надриву і відшарування інтими, внаслідок чого утворюється додатковий канал в стінці аорти (несправжній просвіт) і формується аневризма. Також досить частою причиною розриву аневризми аорти виявляється кістозний медіанекроз аорти (синдром Гзеля-Ердгейма) – захворювання аорти, в основі розвитку якого лежить ураження еластичного каркаса медії з комплексом специфічних патоморфологічних змін, що призводять до розриву і розшарування аорти. Це захворювання частіше зустрічається у чоловіків молодого і середнього віку, при якому в середньому шарі аорти розвиваються своєрідні патоморфологічні зміни: лізис еластичного каркаса з накопиченням глікозаміногліканів. Особливо характерний комплекс змін еластичних волокон з дистрофічними та некротичними змінами: набухання волокон, їх розволокнення, фрагментація, мультиплікація, втончення, гіпереластоз, дисхромія. Завершується захворювання катастрофічним процесом – аневризмою аорти [3, 4].

Діагноз розриву як ускладнення аневризми аорти досить складний в умовах міської багатопрофільної лікарні. РАА проявляється різними симптомокомплексами, клінічні прояви яких залежать від локалізації аневризми, зони розриву та морфологічних змін, що виникають у навко-

лишніх тканинах і органах. При цьому за даними різних авторів, смертність від розриву РАА становить 40–90%, а частота виявлення РАА невпинно зростає. Лише хірургічна корекція дає змогу врятувати значну частину хворих [5].

Ведення хворих з розшаруванням аорти відноситься до компетенції фахівців в області серцево-судинної хірургії. В той же час розшарування аорти не має патогномонічної клінічної семіотики, у зв'язку з чим пацієнти можуть бути спрямовані у відділення хворих на інфаркт міокарда. Подібність клінічних ознак болювого синдрому при розшаровуючій аневризмі та гострому інфаркті міокарда (ІМ), а також швидке виникнення ускладнень зумовлюють проблематичність своєчасної диференційної діагностики та вибору правильної тактики та стратегії лікування у більшості хворих [2].

Наводимо класичний приклад труднощів, які виявились у діагностиці розшаровуючої аневризми аорти.

Пацієнтка Е., 53 роки, була доставлена каретою швидкої допомоги в приймальне відділення комунальної міської клінічної лікарні швидкої медичної допомоги 02.03.15 р в 13:05 з діагнозом: ІХС. Нестабільна стенокардія. На догоспітальному етапі – ЧСС 55 ударів на хвилину, АТ 170/90 мм. рт. ст. З анамнезу: захворіла гостро 02.03.15 р, коли з'явилися стискаючі болі за грудиною з іррадіацією в ліву руку, щелепу, загальну слабкість. Протягом 10 років пацієнтка хворіла на гіпертонічну хворобу, відзначала скачки тиску до 180-200/90-120 мм.рт.ст. Так званім «робочим тиском» для себе вважала 160/90 мм.рт.ст. Протягом 20 років курила 40 сигарет на день. За професією була ткаля.

Об'єктивний статус при поступленні – загальний стан середнього ступеня тяжкості, емоційно лабільна. Шкіра та слизові без особливостей. Температура тіла 37,5°C. Перкуторно розширення лівої межі серця на 2 см. Аускультативно – тони ритмічні ослаблені, ЧСС – 85 ударів

на хвилину, акцент II тону над аортою, АТ 170/100 мм.рт.ст. При фізикальному обстеженні органів дихання звертало увагу поверхнєве дихання з ЧД 21 за хвилину, перкуторне притуплення легеневого звуку в міжлопаткової області, аускультативно жорстке везикулярне дихання над усією поверхнею легенів і поодинокі сухі хрипи зліва на краю лопатки. З боку інших органів і систем патологічних симптомів не відзначалося.

На ЕКГ: ритм синусовий правильний. елект-

рична вісь серця відхилена вліво. Перехідна зона у V4, (\pm) T у V3-V4, (-) T у V5-V6, Ознаки гіпертрофії лівих відділів серця (рис. 1).

На Ехо-КГ: лівий шлуночок – 2,4 см (0,9-2,5), перегородка – 1,2 см (0,6-1,1), лівий шлуночок – 4,2 см (3,5-5,3), стінка лівого шлуночка – 1,0 см (0,6-1,1), фракція викиду – 65% (> 55%), висхідна аорта – 3,7 см (2,0-3,7), ліве передсердя – 3,5 см (1,9-3,6). Легка гіпокінезія нижньої стінки лівого шлуночка.

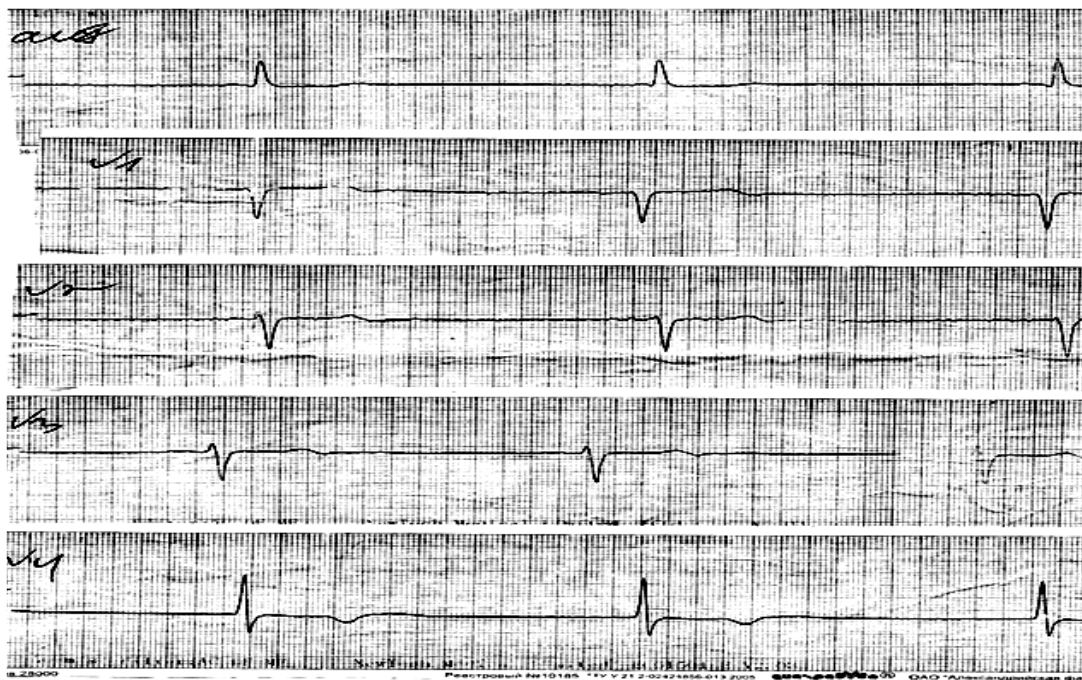
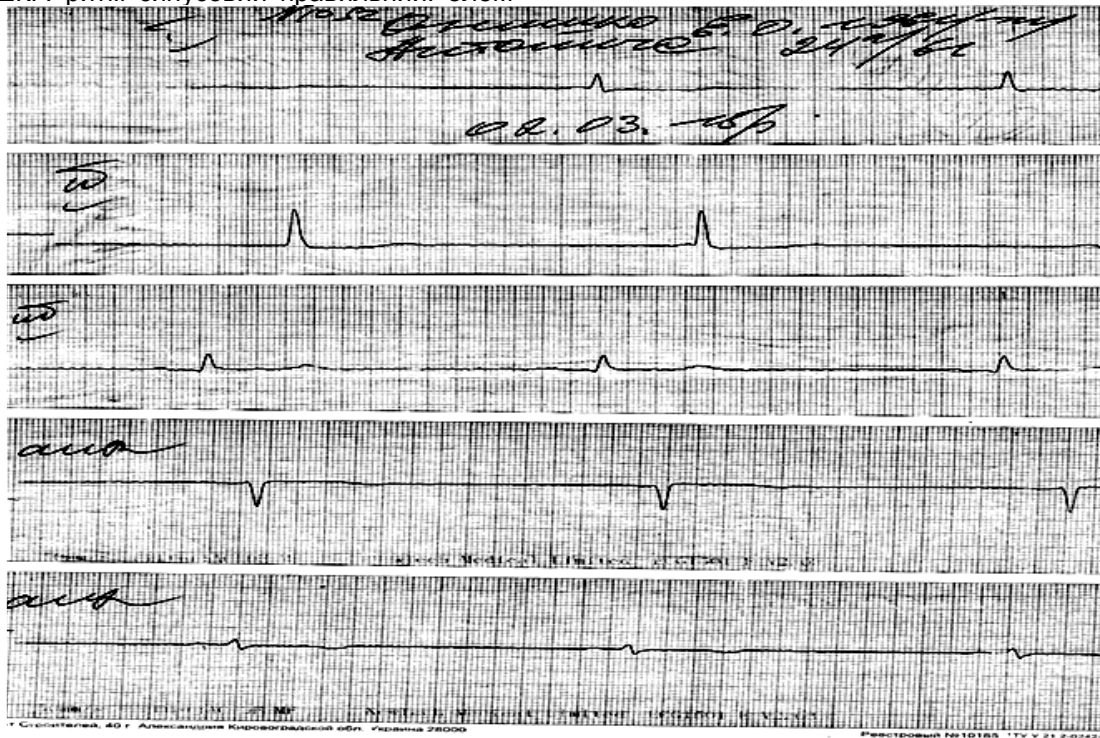




Рис. 1. ЕКГ пацієнта Е., 53 р. при поступленні в палату інтенсивної терапії.

Лабораторні показники:

Загальний аналіз крові: гемоглобін – 121г/л (120-140), лейкоцити – 9,2 Г/л (4-9), лейкоцитарна формула крові: еозинофіли (0), паличкоядерні (8), сегментоядерні (61), лімфоцити (28), моноцити (3).

Біохімічний аналіз крові: креатинін – 86,1 мкмоль/л (53-97), АлАт – 22,1 нмоль/л (28-190). АсАт – 35,5 нмоль/л (28-127).

На підставі вищеописаного, лікар-ординатор інфарктного відділення сформулював діагноз: ІХС. Гострий інфаркт міокарда передньої стінки лівого шлуночка без підйому сегмента ST над ізолінією. Гіпертонічна хвороба III стадія, 3 ступінь, кардіоваскулярний ризик високий. СН II А.

Ургентно хворій було призначено: ацетилсаліцилова кислота (кардіомагніл) – 300 мгperos, клопідогрель (лопірел) – 300 мгperos, розувастатин (мертеніл) – 40 мгperos, раміприл 10мг, карведілол 6,25 мг, еноксапарин (фленокс) – 0,8 мл підшкірно, з метою седатації введено сібазон 0,5% - 2 мл внутрішньовенно. О 18:00 хвора скаржиться на повторні болі за грудиною, які не купуються нітрогліцерином, який вона приймала сублінгвально, АТ 160/90 мм. рт. ст., ЧСС 66/хв. З метою знеболення було введено морфін 1% - 1 мл внутрішньовенно. Біль суттєво зменшився. Близько 19 години стан пацієнтки різко погіршився, з'явилась різка задишка, хрипи, які було чути на відстані, наступила зупинка кровообігу. Було проведено комплекс реанімаційних заходів з 19:00 до 19:40: штучну вентиляцію легень, непрямий масаж серця. О 19:40 було зафіксовано біологічну смерть.

Дані патологоанатомічного дослідження.

В порожнині перикарда – 250 мл рідкої крові та 250 г згортків крові. Висхідна частина аорти розширена, периметр аорти 4,5 см, стінка висхідного відділу аорти розшарована з утворенням двостовбурового просвіту і складається із "несправжнього" каналу та істинного просвіту аорти, зона розшарування охоплює задню та бокові стінки аорти, несправжній канал вивонений пристінковими темно-червоними матовими масами, які щільно фіксовані до стінки та запов-

нюють псевдоканал. Порожнина псевдо каналу закінчується сліпо в середній частині дуги аорти. У висхідній частині аорти, над клапаном лінійний дефект 0,5 см з темно-червоними нашаруваннями. Адвентиція з масивними вогнищами темно-червоного кольору. Інтима грудного та червоного відділів аорти – з множинними фіброзно-ліпідними бляшками з атероматозом. Периметр висхідної аорти – 4,5 см, грудної аорти – 3,2 см, черевної аорти – 2,6 см.

При гістологічному дослідженні аорти: інтима – помірна гіперплазія; медіа – ознаки загальної дезорганізації: вогнищеві скупчення мукоїдних речовин, множинні кистоподібні порожнини, виражений між'язовий та перичелюлярний набряк, хаотичне розміщення гладком'язових клітин з вираженими дистрофічними змінами; адвентиція — склероз та повнокрів'я vasa vasorum, великовогнищеві крововиливи (рис 2-4).

Патологоанатомічний діагноз. Розшаровуюча аневризма висхідного відділу аорти на фоні артеріальної гіпертензії з надклапанним розривом стінки аневризми висхідного відділу аорти. Гемотампонада серця (250г згортків та 250 мл рідкої крові).

Висновки

Отже, проблема РАА до теперішнього часу залишається актуальною у зв'язку з труднощами діагностики і поганим прогнозом. Хоча в даний час можливості діагностики РАА розширилися у зв'язку із застосуванням неінвазивних методів, однак в реальній клінічній практиці відсоток діагностичних помилок залишається високим. В даному клінічному випадку РАА протікала під маскою гострого ІМ. Проведений нами аналіз свідчить, що РАА – складне і поліморфне захворювання, що має різноманіття клінічних проявів. Поліпшення діагностики залежить від знання лікарями основних варіантів комплексу симптомів, що дозволяють вчасно почати лікування, тим самим зберігши життя пацієнтам.

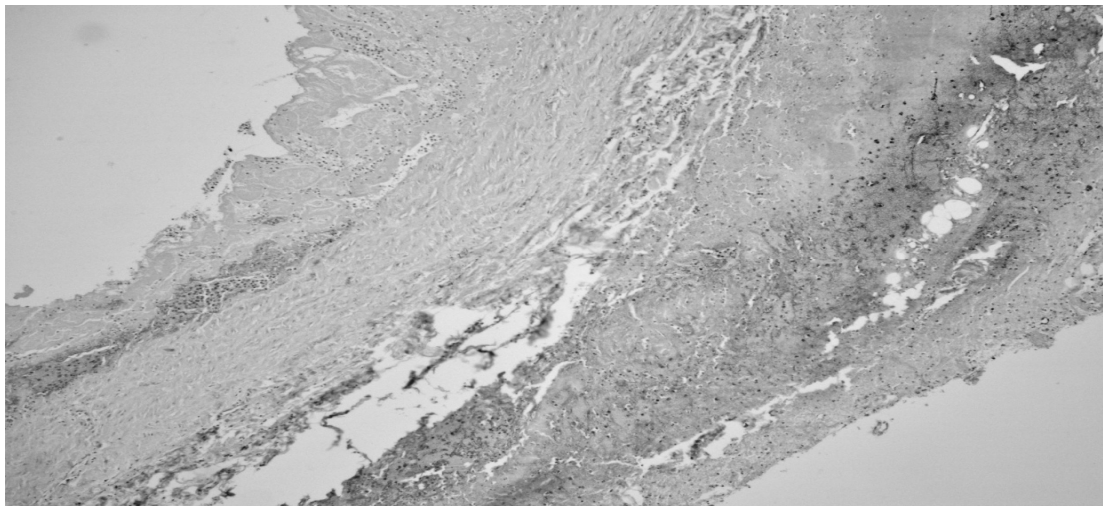


Рис. 2. Стінка висхідного відділу аорти з розшаруванням та формуванням псевдоканалу, заповненим геморагічним вмістом. Забарвлення гематоксилін-еозин. Зб. 10x4.



Рис. 3. Стінка висхідного відділу аорти з ознаками загальної дезорганізації всіх шарів. Забарвлення гематоксилін-еозин. Зб. 10x4.

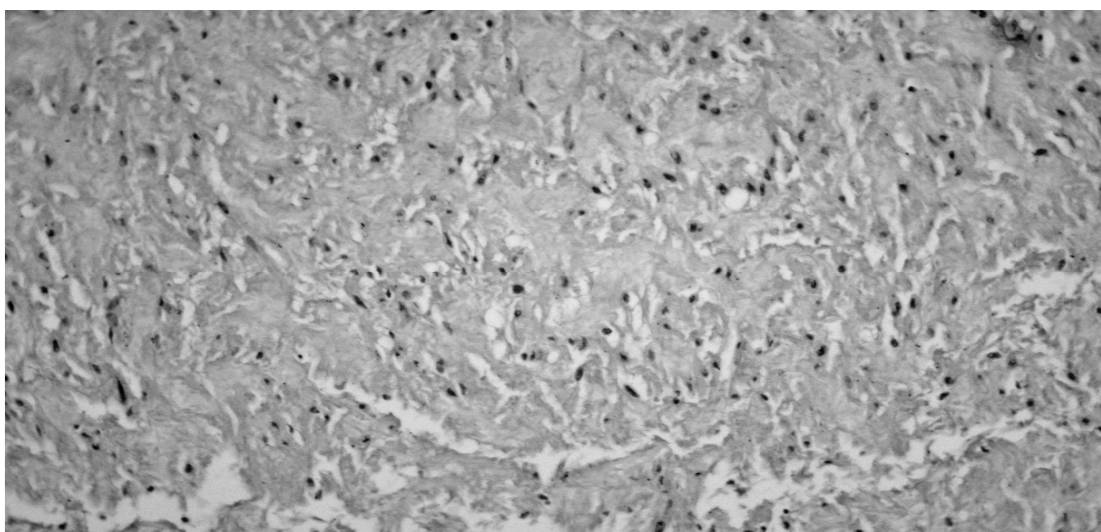


Рис. 4. Стінка висхідного відділу аорти з ознаками загальної дезорганізації всіх шарів. Забарвлення гематоксилін-еозин. Зб. 10x10.

Література

1. Батушкин В.В. Расслаивающаяся аневризма аорты. Реалии и возможности / В.В. Батушкин // Кардиология: от науки к практике. - 2014. - № 2. - С. 94-114.
2. Зербино Д.Д. Современная патология аорты: классификация, заболевания и синдромы, проблемы этиологии / Д.Д. Зербино // Серце і судини. - 2004. - № 3. - С. 4-10.
3. Кузык Ю.І. Розширюючі аневризми аорти: клініко-морфологічні особливості / Ю.І. Кузык // Буковинський медичний вісник. - 2001. - № 4. - С. 53-56.
4. Кузык Ю.І. Расслаивающиеся аневризмы аорты: клинические маски, особенности дифференциальной диагностики / Ю.І. Кузык // Клиническая медицина. - 2002. - № 5. - С. 58-62.
5. Ситар Л.Л. Аневризмы грудной аорты / Л.Л. Ситар, И.Н. Кравченко // Лікування та діагностика. - 1999-2000. - № 4-1. - С. 44-46.
6. Clouse W.D. Acute aortic dissection: population-based incidence compared with degenerative aortic aneurysm rupture / W.D. Clouse, J.W. Hallett Jr., H.V. Schaff [et al.] // Mayo Clin. Proc. - 2004. - Vol. 79 (2). - P. 176-180.
7. Isselbacher E.M. Diseases of the Aorta / E.M. Isselbacher // In : Braunwald E., Zipes D.P., Libby P. eds. Heart Disease : A Textbook of Cardiovascular Medicine. 6th ed. Philadelphia, Pa : WB Saunders, 2001. - P. 1431-1448.
8. Mammen L. Appropriateness Criteria® acute chest pain - suspected aortic dissection. American College of Radiology / L. Mammen, E.K. Yucel, A. Khan [et al.] Expert Panel on Cardiac Imaging. - American College of Radiology (ACR), Reston. - 2008. Available at <http://guidelines.gov/content.aspx?id=13624>.

References

1. Batushkin V.V. Rasslaivajushhaja anevrizma aorty. Realii i vozmozhnosti / V.V. Batushkin // Kardiologija: ot nauki k praktike. - 2014. - № 2. - S. 94-114.
2. Zerbino D.D. Sovremennaja patologija aorty: klassifikacija, zabolevanija i sindromy, problemy jetiologii / D.D. Zerbino // Serce i sudini. - 2004. - № 3. - S. 4-10.
3. Kuzik Ju.I. Rozsharuvujuchi anevrizmi aorti: kliniko-morfologichni osoblivosti / Ju.I. Kuzik // Bukovins'kij medichnij visnik. - 2001. - № 4. - S. 53-56.
4. Kuzyk Ju.I. Rasslaivajushhiesja anevrizmy aorty: klinicheskie maski, osobennosti differencial'noj diagnostiki / Ju.I. Kuzyk // Klinicheskaja medicina. - 2002. - № 5. - S. 58-62.
5. Sitar L.L. Anevrizmy grudnoj aorty / L.L. Sitar, I.N. Kravchenko // Likuvannja ta diagnostika. - 1999-2000. - № 4-1. - S. 44-46.
6. Clouse W.D. Acute aortic dissection: population-based incidence compared with degenerative aortic aneurysm rupture / W.D. Clouse, J.W. Hallett Jr., H.V. Schaff [et al.] // Mayo Clin. Proc. - 2004. - Vol. 79 (2). - P. 176-180.
7. Isselbacher E.M. Diseases of the Aorta / E.M. Isselbacher // In : Braunwald E., Zipes D.P., Libby P. eds. Heart Disease : A Textbook of Cardiovascular Medicine. 6th ed. Philadelphia, Pa : WB Saunders, 2001. - P. 1431-1448.
8. Mammen L. Appropriateness Criteria® acute chest pain - suspected aortic dissection. American College of Radiology / L. Mammen, E.K. Yucel, A. Khan [et al.] Expert Panel on Cardiac Imaging. - American College of Radiology (ACR), Reston. - 2008. Available at <http://guidelines.gov/content.aspx?id=13624>.

Реферат

АТИПИЧНОЕ ТЕЧЕНИЕ РАССЛАИВАЮЩЕЙ АНЕВРИЗМЫ АОРТЫ (клинический случай)

Скибчик В.А., Онищук Ю.И., Омеляш У.В., Белюсова В.Н., Будзинская О.А.

Ключевые слова: расслаивающаяся аневризма, аорта, медианекроз, атеросклероз.

Расслаивающаяся аневризма грудного отдела аорты (РАА) - вид аневризм, характеризующееся расщеплением стенки аорты с образованием диффузных аневризм. Наиболее частой причиной развития разрыва аневризмы аорты является атеросклеротическое поражение стенки аорты при наличии сопутствующей артериальной гипертензии. Проблема РАА до настоящего времени остается актуальной в связи с трудностями диагностики и плохим прогнозом. Хотя в настоящее время возможности диагностики РАА расширились в связи с применением неинвазивных методов, однако в реальной клинической практике процент диагностических ошибок остается высоким. Проведенный нами анализ свидетельствует, что РАА - сложное и полиморфное заболевание, имеющее многообразие клинических проявлений. Улучшение диагностики зависит от знания врачами основных вариантов комплекса симптомов, позволяющих вовремя начать лечение, тем самым сохранив жизнь пациентам.

Summary

ATYPICAL COURSE OF DISSECTING AORTIC ANEURYSM (clinical case)

Skibchik V.A., Onischuk Y.I., Omelyash U.V. Beljusova V.M., Budzinska O.L.

Key words: aneurysm, the aorta, media necrosis, atherosclerosis.

Dissecting aneurysm of the thoracic aorta (DAA) is a type of aneurysms characterized by dissection of the aortic wall resulting in formation of diffuse aneurysms. The most common cause of aortic aneurysm rupture is atherosclerotic affection of the aortic wall in the presence of concomitant hypertension. DAA problem still remains relevant due to the complexity of its early diagnosis and poor prognosis. Although the current abilities to detect DAA have become considerably improved by the application of non-invasive methods, but routine medical practice still shows high percentage of diagnostic errors. Our analysis points out that DAA is a complex and polymorphic disease with the variety of clinical manifestations. Improved diagnosis depends on how well healthcare professionals know about basic variants of the complex of symptoms, time limits to start treatment, thus saving patients' lives.

УДК 612.017:616.155.392-006-053.8

Шляхтиченко Т.Ю., Дягіль І.С., Мінченко Ж.М., Дмитренко І.В., Федоренко В.Г., Дмитренко О.О.

ЗМІНИ СЕКРЕЦІЇ ПРОЗАПАЛЬНИХ ТА ПРОТИЗАПАЛЬНИХ ЦИТОКІНІВ В ПРОЦЕСІ ТАРГЕТНОЇ ТЕРАПІЇ ХРОНІЧНОЇ МІЄЛОЇДНОЇ ЛЕЙКЕМІЇ

ДУ «Національний Науковий центр радіаційної медицини НАМН України», м. Київ

Порушення балансу у системі цитокінів вважається важливим механізмом в розвитку хронічної мієлоїдної лейкемії (ХМЛ), оскільки основу більшості онкогематологічних захворювань складає пухлинний процес, який розвивається з імунокомпетентних клітин та їх попередників. Пухлинний ріст спричиняє порушення в системі цитокінів, що проявляється дисбалансом їх регуляції та продукції. Цитокіни здатні паракринно стимулювати ріст неопластичних клітин, активувати антиапоптозні фактори, порушувати регуляторні функції імунної системи. Пухлинна трансформація гемопоетичних клітин також може бути пов'язана з аутокринною продукцією в пухлинних клітинах цитокінів, стимулюючих проліферацію, та експресію їх рецепторів. Визначення особливостей секреції імунокомпетентними клітинами прозапальних і протизапальних цитокінів в процесі таргетної терапії хворих на ХМЛ дозволяє розширити уявлення про внесок імунологічної компоненти в формування резистентності до терапії іматинібом і удосконалити спектр діагностичних і прогностичних критеріїв перебігу захворювання і ефективності лікування.

Ключові слова: хронічна мієлоїдна лейкемія, цитокіни, інтерлейкіни, імунна відповідь, таргетна терапія.

Дана робота є фрагментом НДР «Комплексна оцінка ефективності таргетної терапії хворих на хронічну мієлоїдну лейкемію з урахуванням імуногенетичних, цитогенетичних та молекулярно-генетичних характеристик патологічного клону клітин», № держ. реєстрації 0110U000179.

Вступ

Хронічна мієлоїдна лейкемія (ХМЛ) – клональне мієлопроліферативне захворювання, розвиток якого пов'язаний із реципрокною хромосомною транслокацією t(9;22)(q34,q11) у стовбуровій гемопоетичній клітині та утворенням Філадельфійської хромосоми (Ph⁺) [3].

Таргетна терапія інгібітором BCR-ABL тирозинкінази Іматинібом Мезилатом (ІМ) дозволяє досягти значного пригнічення Ph⁺ – пухлинного клону та сприяє відновленню нормального кровотворення, що призводить до збільшення тривалості життя хворих [3]. Іматиніб Мезилат – перший препарат, вживання якого у більшості хворих в хронічній фазі (ХФ) ХМЛ призводить не тільки до клініко-гематологічної, а й до цитогенетичної і молекулярної ремісії [3, 5]. Однак частина пацієнтів або нечутливі до препарату, або на тлі триваючої терапії втрачають досягнутий результат [6, 7].

З метою визначення додаткових патогенетичних та прогностичних факторів, а також для оцінки ефективності протипухлинної терапії проведено дослідження продукції цитокінів в динаміці лікування ХФ ХМЛ інгібітором BCR-ABL-тирозинкінази – Іматинібом Мезилатом.

Порушення балансу у системі цитокінів вважається важливим механізмом в розвитку ХМЛ, оскільки цитокіни здатні паракринно стимулювати ріст неопластичних клітин, активувати антиапоптозні фактори, порушувати регуляторні функції імунної системи [1, 2, 9]. Пухлинна трансформація гемопоетичних клітин також може бути пов'язана з аутокринною продукцією в пухлинних клітинах цитокінів, стимулюючих проліферацію та експресію їх рецепторів [2, 6, 8].

Визначення особливостей секреції імунокомпетентними клітинами прозапальних і протизапальних цитокінів в процесі таргетної терапії хворих на ХМЛ дозволяє розширити уявлення про внесок імунологічної компоненти в формування резистентності до терапії ІМ і удосконалити спектр діагностичних і прогностичних критеріїв перебігу захворювання і ефективності лікування.

Дослідження активності цитокінової секреції у хворих на ХМЛ на різних етапах таргетної терапії є інформативним прогностичним критерієм ефективності лікування інгібіторами тирозинкінази.

Мета дослідження

Визначити особливості спонтанної секреції прозапальних та протизапальних цитокінів імунокомпетентними клітинами на різних етапах таргетної терапії іматинібом у хворих в хронічній фазі ХМЛ для удосконалення прогностичних критеріїв перебігу захворювання та відповіді на терапію.

Об'єкт і методи дослідження

Концентрації інтерлейкінів (ІЛ), а саме ІЛ-2, основних інтерлейкінів запалення (ІЛ-1 β , ІЛ-6, ІЛ-8), протизапальних інтерлейкінів (ІЛ-4, ІЛ-10), а також інтерферону- γ (ІНФ- γ) і фактору некрозу пулін – α (ФНП- α) визначали у зразках сироватки периферійної крові (ПК) та кісткового мозку (КМ) у 52 осіб, з них 26 осіб чоловічої та 26 жіночої статі. Всі пацієнти знаходилися в хронічній фазі захворювання. Хворі були обстежені до призначення специфічної таргетної терапії, через 6, 12 та 24 місяців лікування ІМ. Контрольну групу склали 45 практично здорових осіб (донори кро-

ві). Обраний нами спектр інтерлейкінів, концентрації яких ми визначали в зразках сироватки крові хворих на ХМЛ *in vitro* на момент встановлення діагнозу захворювання і протягом таргетної терапії найбільш яскраво відображають прозапальну, протизапальну, протипухлинну та цитотоксичну дію імунної відповіді.

Кількісну оцінку концентрації в сироватці периферійної крові зазначених цитокінів проводили методом твердофазного імуноферментного аналізу на аналізаторі «MULTISKAN ASCENT» виробництва «LABSYSTEMS» (Фінляндія). Використовували тест-системи та контрольні сироватки: ІЛ-1 β , ІЛ-2, ІЛ-4, ІЛ-6, ІЛ-8, ІЛ-10, ФНП- α , ІНФ- γ «DIACLONE» (виробництво Франція), згідно протоколів до тест-систем. Результати реакції визначали на багатоканальному спектрофотометрі при довжині хвилі 450 нм. За допомогою калібрувальної кривої розраховували концент-

рації зазначених цитокінів в пікограмах на 1 мл (пг/мл). Отримані дані оброблені за допомогою статистичного аналізу із використанням програми статистичної обробки даних STATISTICA 6.0 і методів кореляційного і дисперсного аналізу.

Результати досліджень та їх обговорення

Застосування таргетної терапії у хворих на ХМЛ призвело до значної різниці вмісту прозапальних, протизапальних інтерлейкінів та ІНФ- γ в сироватці кісткового мозку та периферійної крові порівняно з такими в дебюті захворювання.

Були порівняні показники сироваткових рівнів ІЛ-1 β , ІЛ-6, ІЛ-8, ІЛ-4, ІЛ-10, ІЛ-2, ФНП- α і ІНФ- γ в групах хворих з ХФ ХМЛ до терапії ІМ та через 6 – 12 – 24 місяців специфічної протипухлинної терапії ІМ. Середньогрупові значення рівнів цитокінів залежно від терміну лікування представлені в табл. 1-2.

Таблиця 1
Вміст цитокінів у сироватці КМ хворих ХФ ХМЛ залежно від терміну лікування

Цитокіни	n	Концентрація, пг/мл (КМ)			
		До терапії* M \pm SD	6 місяців M \pm SD	12 місяців M \pm SD	24 місяці M \pm SD
ІЛ-1 β	52	35,9 \pm 5,54	20,9 \pm 4,93**	13,9 \pm 4,14**	9,5 \pm 3,55**↓
ІЛ-6	52	38,8 \pm 3,30	29,6 \pm 4,71**	21,9 \pm 6,19**	14,3 \pm 3,27**↓
ІЛ-8	52	41,5 \pm 2,33	29,6 \pm 5,00**	22,8 \pm 5,55**	15,4 \pm 4,46**↓
ФНП- α	52	1,3 \pm 0,26	1,5 \pm 0,29**	1,8 \pm 0,31**	2,8 \pm 0,67**↑
ІНФ- γ	52	25,7 \pm 5,65	34,0 \pm 7,54**	48,7 \pm 8,46**	53,4 \pm 8,20**↑
ІЛ-2	52	4,4 \pm 0,88	8,6 \pm 2,33**	11,8 \pm 2,76**	13,8 \pm 2,47**↑
ІЛ-4	52	5,8 \pm 0,57	2,9 \pm 0,72**	2,5 \pm 0,94**	2,6 \pm 0,87**↓
ІЛ-10	52	27,3 \pm 4,54	24,1 \pm 4,64**	17,6 \pm 6,20**	11,6 \pm 3,85**↓

Примітка: * — представлено результати концентрації цитокінів до початку лікування ІМ;
** — вірогідність розбіжностей з показниками основної групи (до терапії) $p < 0,001$.

Таблиця 2
Вміст цитокінів у сироватці ПК хворих ХФ ХМЛ залежно від терміну лікування

Цитокіни	Концентрація, пг/мл (ПК)				
	Контроль (n=45) M \pm SD	до терапії** (n=52) M \pm SD	6 місяців (n=52) M \pm SD	12 місяців (n=52) M \pm SD	24 місяці (n=52) M \pm SD
ІЛ-1 β	3,02 \pm 0,66	34,3 \pm 4,50*	18,8 \pm 4,74*	12,9 \pm 3,40*	9,2 \pm 3,51*↑
ІЛ-6	13,0 \pm 2,04	37,0 \pm 3,49*	28,7 \pm 4,64*	20,9 \pm 6,22*	14,6 \pm 3,00*↑
ІЛ-8	9,0 \pm 0,83	40,7 \pm 2,18*	28,6 \pm 4,42*	21,6 \pm 5,73*	16,0 \pm 4,19*↑
ФНП- α	4,1 \pm 0,65	1,3 \pm 0,23*	1,5 \pm 0,29*	1,8 \pm 0,28*	2,9 \pm 0,57*↓
ІНФ- γ	78,4 \pm 5,40	27,8 \pm 5,64*	33,1 \pm 7,40*	46,3 \pm 8,45*	53,9 \pm 7,86*↓
ІЛ-2	13,3 \pm 2,41	4,4 \pm 0,76*	7,7 \pm 2,04*	11,0 \pm 2,72*	13,7 \pm 2,39
ІЛ-4	3,5 \pm 0,52	5,8 \pm 0,57*	2,7 \pm 0,63*	2,5 \pm 0,84*	2,8 \pm 0,84*↓↓
ІЛ-10	9,1 \pm 0,61	27,3 \pm 4,54*	23,6 \pm 4,33*	16,7 \pm 5,71*	12,2 \pm 3,72*↑

Примітка: * — вірогідність розбіжностей із показниками контрольної групи $p < 0,001$; ** — представлено результати концентрації цитокінів до початку лікування ІМ.

Як видно із табл. 1-2, високі рівні спонтанної продукції про-, та протизапальних інтерлейкінів, визначені в дебюті захворювання, у більшості пацієнтів через 6 місяців лікування, як у ПК так і в КМ, достовірно знижувались. Найбільш підвищеним до початку лікування був вміст ІЛ-1 β , його рівень перевищував показники контрольної групи у 5,2 разів. Через 6 місяців лікування концентрація ІЛ-1 β знижувалась ~ у 2 рази. У групах пацієнтів з більш тривалим періодом лікування (12 - 24 місяців) даний показник мав таку ж тенденцію і з плином 24 місяців таргетної терапії

знизився у 3,7 разів, але залишався достовірно вищим порівняно із таким у контрольній групі. Ці показники були зіставлені з даними сироваткових рівнів ІЛ-6 та ІЛ-8, де також простежувалась залежність від терміну лікування (рис. 1).

Так, концентрація ІЛ-6 у сироватці ПК і КМ на всіх етапах лікування достовірно знижувалась, а через 2 роки вживання ІМ максимально наблизилась до відповідних значень в контрольній групі, але статистично достовірно відрізнялась і була підвищеною.

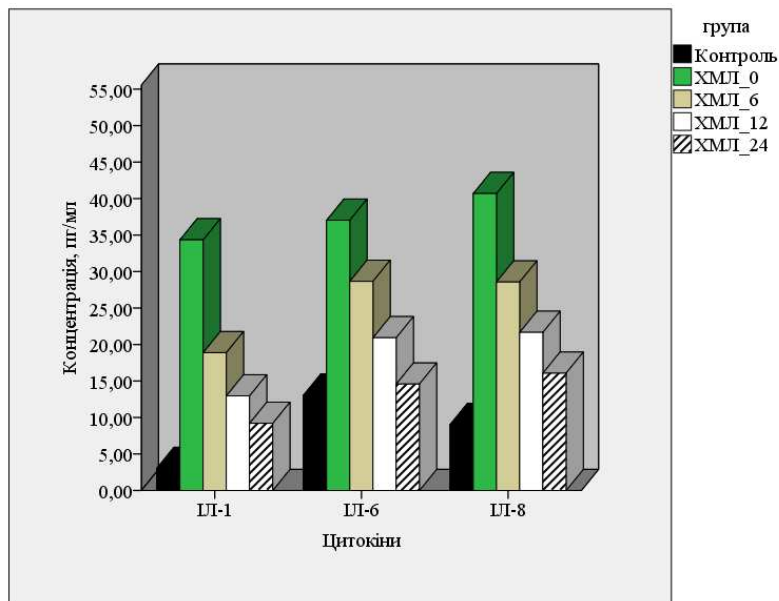


Рис. 1. Динаміка змін рівня основних прозапальних інтерлейкінів залежно від терміну лікування інгібітором тирозинкінази ІМ.

В основній групі вміст ІЛ-8 перевищував норму у 4,5 рази, при цьому його рівень корелював із вмістом трансформованих Рн+ клітин.

На першому етапі лікування (6 місяців) ми визначили достовірну різницю рівню продукції ІЛ-8, а вже з плином 12 місяців протипухлинної терапії встановлено зниження даного показника у 1,9 рази, і через 24 місяці лікування його рівень становив $(15,4 \pm 4,46)$ пг/мл, що значно нижче такого $(40,7 \pm 2,18)$ пг/мл в дебюті захворювання і достовірно вище $(9,0 \pm 0,83)$ пг/мл в контрольній групі. Динамічне зниження прозапальних цитокі-

нів на всіх етапах лікування, ймовірно, свідчить про регресію запальної реакції та безпосередньо знижує ризик виникнення септичних ускладнень у хворих ХФ XML, які отримують препарат таргетної терапії ІМ.

Порівняльний аналіз дослідження рівнів внутрішньоклітинної продукції протизапальних цитокінів також показав позитивну динаміку зміни вмісту як ІЛ-10, так і ІЛ-4, їх концентрації у процесі лікування достовірно знижувались (рис. 2).

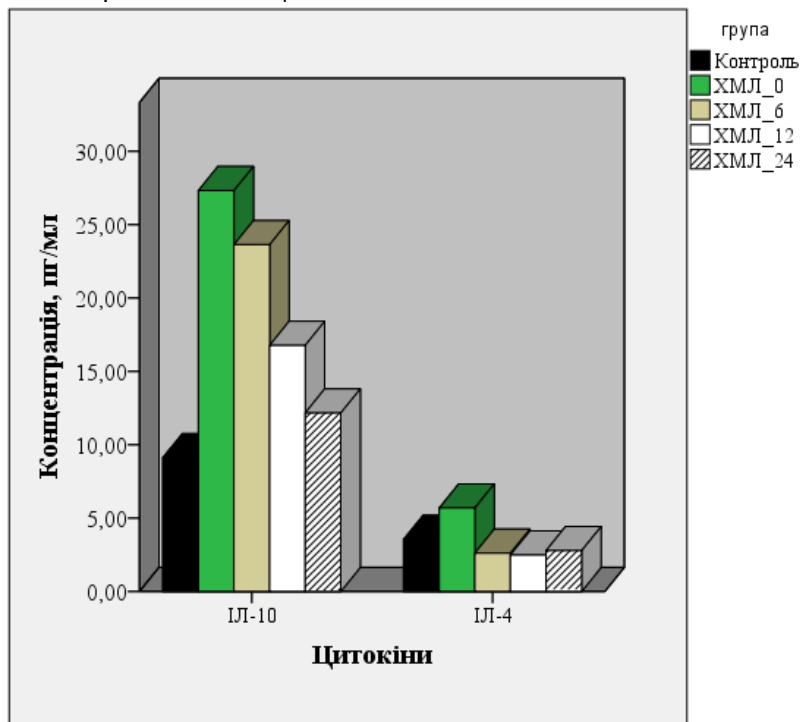


Рис. 2. Динаміка змін рівня протизапальних цитокінів залежно від терміну лікування інгібітором тирозинкінази ІМ.

Найбільш виражена зміна рівня ІЛ-10 визначена через 12 місяців терапії, а з плином 24 місяців лікування його вміст знизився у 2,2 рази порівняно із таким до лікування і за середньогруповим значенням становив $(12,2 \pm 3,72)$ пг/мл, що наблизило даний показник до контрольного рівня $(9,1 \pm 0,61)$ пг/мл, але з великим ступенем достовірності залишався підвищеним.

Поряд із цим відмічено значне пригнічення

продукції ІЛ-4, вже на першому етапі лікування його вміст знизився у 2,1 рази і не досягав рівнів контрольних значень. Така тенденція спостерігалась у продовж 12 – 24 місяців лікування.

Порівняльний аналіз динаміки секреції ІЛ-2 на фоні терапії ІМ показав, що концентрація ІЛ-2 в зразках сироватки ПК у хворих ХФ ХМЛ, впродовж всього терміну лікування стрімко зростала рис. 3.

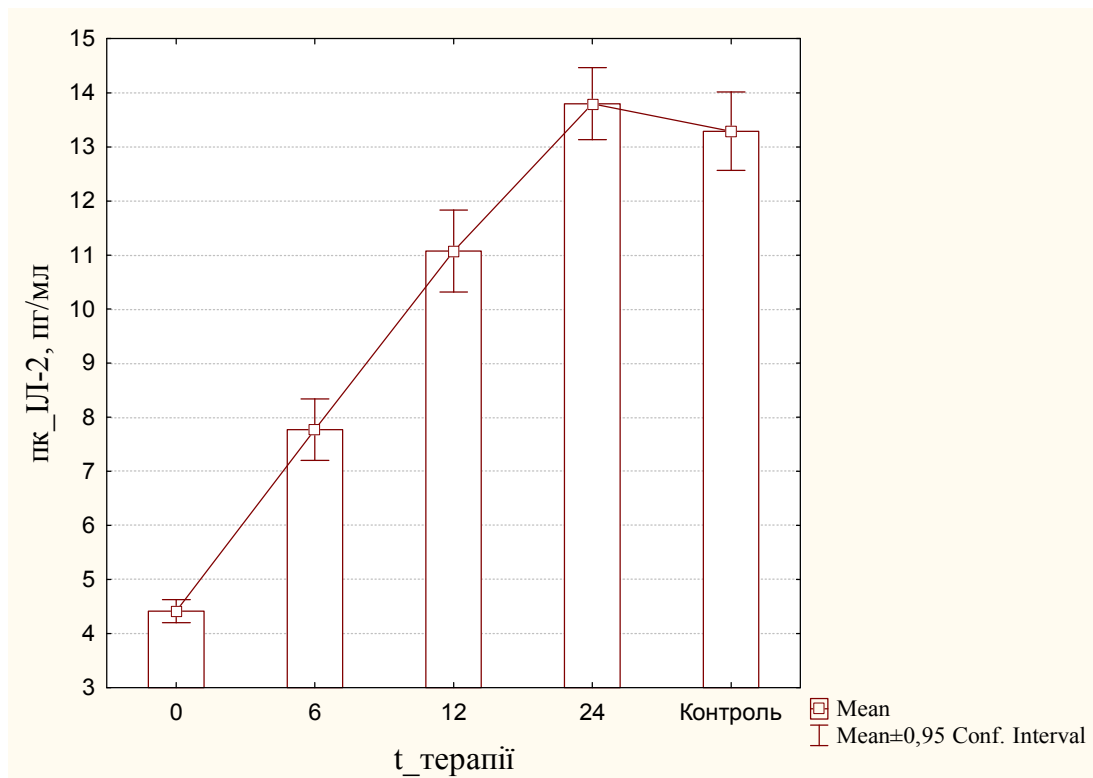


Рис. 3. Динаміка змін рівню ІЛ-2 залежно від терміну лікування інгібітором тирозинкінази ІМ.

Так, з плином 6 місяців лікування, вміст продукції ІЛ-2 у сироватці ПК достовірно збільшився у 1,75 рази порівняно із таким в дебюті захворювання, а вже через 24 місяці таргетної терапії концентрація ІЛ-2 перевищувала показники його спонтанного рівня у 3,11 разу та за середньогруповим значенням становила $(13,7 \pm 2,39)$ пг/мл і досягла контрольного значення $(13,3 \pm 2,41)$ пг/мл. Поряд із цим, на останньому етапі дослідження (24 місяці лікування) нормалізація секреції ІЛ-2 в межах (12 – 14) пг/мл визначена лише у 14 (26,9%) хворих ХФ ХМЛ, у 26 (49,9 %) осіб виявлено значно підвищений рівень ІЛ-2, а у решти (12 пацієнтів) (23,0%) встановлено зниження даного показника ≤ 12 пг/мл. Аналогічні зміни рівня ІЛ-2 виявлені також у сироватці КМ.

Зниження вмісту протизапальних цитокінів, властивих 2-му типу імунної відповіді, обумовленої Т-лімфоцитами –хелперами 2 типу (ТН2), у більшій мірі ІЛ-10, ймовірно, сприяє підвищенню секреції ІЛ-2, стимуляції продукції ФНП- α і ІНФ- γ і, як наслідок, активації механізмів протипухлинної цитотоксичності. Доказом є встановлені кореляційні зв'язки вмісту ІЛ-10 та ІЛ-2,

ФНП- α і ІНФ- γ . Так, з плином 24 місяців лікування, коефіцієнти кореляції Спірмена між рівнем протизапального ІЛ-10 та ІЛ-2 = $-0,62$ та відповідно ФНП- α = $-0,42$ і ІНФ- γ = $-0,57$, при $p < 0,05$.

Рівень продукції ФНП- α і ІНФ- γ у сироватці ПК та КМ на фоні терапії ІМ має таку ж тенденцію до відновлення, як і ІЛ-2, як це наведено на рис. 4.

Найбільш низький вміст ФНП- α $(1,3 \pm 0,23)$ пг/мл визначено у групі пацієнтів з ХМЛ, які не отримували попереднього лікування в порівнянні з хворими, які отримували таргетну терапію ІМ у продовж 6, 12 – 24 місяців $((1,5 \pm 0,29), (1,8 \pm 0,28)$ та $(2,9 \pm 0,57))$ пг/мл відповідно, а також контрольною групою здорових осіб $(4,1 \pm 0,65)$ пг/мл. Встановлено достовірне підвищення середньогрупових значень ФНП- α на всіх етапах дослідження, проте з плином 24 місяців лікування, його рівень залишався значно зниженим порівняно з показниками контрольної групи ($p < 0,001$).

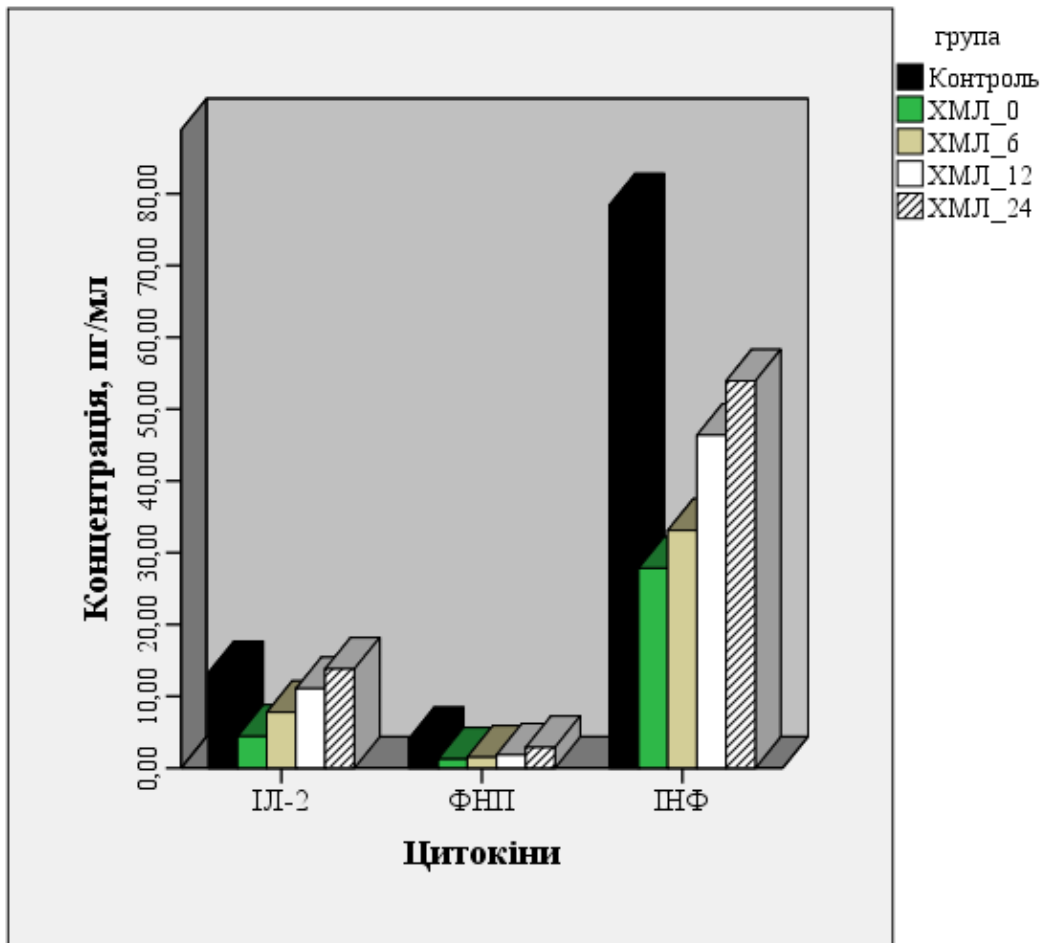


Рис. 4. Динаміка змін рівня ІЛ-2, ФНП-α і ІНФ-γ залежно від терміну лікування інгібітором тирозинкінази ІМ.

Лікування ІМ у пацієнтів з ХМЛ, також супроводжувалось достовірним підвищенням сироваткових рівнів ІНФ-γ. Так, через 6 місяців терапії його концентрація зростала до $(33,1 \pm 7,40)$ пг/мл, а через 12 місяців - до $(46,3 \pm 8,45)$ пг/мл, та з плином 24 місяців лікування становила $(53,9 \pm 7,86)$ пг/мл, що майже у 2 рази вище у порівнянні із відповідними показниками основної групи (до лікування), але у 1,5 рази нижче від контрольних значень.

Тенденція до відновлення секреції сироваткових рівнів досліджених цитокінів, нормалізація вмісту ІЛ-2 та підвищення концентрацій ФНП-α і ІНФ-γ у хворих ХФ ХМЛ після терапії препаратами таргетної групи може бути проявом поступової нормалізації імунної реактивності, а завдяки тому, що ІНФ-γ, у більшій мірі ФНП-α, мають на-

правлену цитотоксичну дію на клітини пухлинного клону, а також імуномодуючу та протизапальну властивість, що призводить до активації макрофагів, нейтрофілів та ендотеліальних клітин, підвищення їх концентрацій ймовірно свідчить про активацію механізмів апоптозу/некрозу лейкоцитних клітин на фоні терапії.

Відновлення рівнів прозапальних та протизапальних цитокінів залежали від терміну лікування і у процесі терапії ІМ сприяли зменшенню ступеня цитокінового дисбалансу на всіх етапах лікування, про що свідчить підвищення балансу ІЛ-10/ІЛ-1β та ІЛ-10/ІЛ-8, а також поступове зниження величини індексу ІЛ-10/ФНП-α (у 5,01 рази) та ІЛ-10/ІНФ-γ (у 4,4 рази) через 24 місяці лікування ІМ, табл. 3.

Таблиця 3
Показники співвідношення протизапального ІЛ-10 до цитокінів запалення ІЛ-1β, ІЛ-6, ІЛ-8, ФНП-α та ІНФ-γ у сироватці периферійної крові хворих ХФ ХМЛ

Показник	Контроль (n=45)		До терапії* (n=52)	6 міс. (n=52)	12 міс. (n=52)	24 міс. (n=52)
	М	(Min–Max)	М	М	М	М
ІЛ-10/ ІЛ-1β	3,16	1,65 – 5,88	0,81 ↓	1,30	1,35	1,42 ↓
ІЛ-10/ ІЛ-6	0,75	0,48 – 1,25	0,74	0,83	0,82	0,84
ІЛ-10/ ІЛ-8	1,01	0,82 – 1,36	0,67 ↓	0,84	0,81	0,77 ↓
ІЛ-10/ ФНП-α	2,25	1,30 – 2,86	22,83 ↑	16,14 ↑	9,46 ↑	4,55 ↑
ІЛ-10/ ІНФ-γ	0,11	0,09 – 0,15	1,01 ↑	0,76 ↑	0,38 ↑	0,23 ↑

Примітка: * — представлено результати балансу цитокінів до початку лікування ІМ.

Підтвердженням достовірності отриманих результатів є наявність сильної прямої кореляції між рівнем ІЛ-10 та індексом ІЛ-10/ ФНП- α ($r_s = 0,90$, $p < 0,001$) та ІЛ-10 та індексом ІЛ-10/ ІНФ- γ ($r_s = 0,86$, $p < 0,001$), а також сильної зворотної кореляції між рівнем ФНП- α і ІНФ- γ та індексом ІЛ-10/ ФНП- α і ІЛ-10/ ІНФ- γ ($r_s = -0,76$, $p < 0,001$) відповідно.

Необхідно відмітити, що значення балансу ІЛ-10/ ІЛ-8, які у продовж 6 – 12 місяців лікування ІМ стабільно зростали та досягали нормальних значень, через 24 місяці терапії були зниженими порівняно із такими через 12 місяців лікування, що ймовірно є несприятливою ознакою.

Поряд із цим, незважаючи на суттєве зменшення ступеня цитокинового дисбалансу у процесі таргетної терапії ХФ ХМЛ, нормалізації індексів ІЛ-10/ІЛ-1 β , ІЛ-10/ФНП- α та ІЛ-10/ІНФ- γ з плином 24 місяців лікування ІМ не відбулось, ці показники не досягали нормальних значень. Показник балансу ІЛ-10/ІЛ-1 β залишався суттєво зниженим, а значення ІЛ-10/ ФНП- α та ІЛ-10/ІНФ- γ - помітно підвищеними.

Зміна продукції цитокинів залежала від вмісту лейкоцитів та наявності Rh+ пухлинного клону клітин. Так у процесі лікування ІМ спостерігали великої сили кореляційні залежності вмісту Rh+ клітин та рівнів про– та протизапальних цитокинів. Коефіцієнт Спірмена через 24 місяці лікування становив при $p < 0,05$ для ІЛ-1 β = 0,72 та відповідно ІЛ-6= 0,55; ІЛ-8 = 0,63; ІЛ-10 = 0,74; ІЛ-2 = – 0,79; ФНП- α = – 0,46; ІНФ- γ = – 0,67. Для ІЛ-4 на даному етапі лікування не встановлено кореляційного зв'язку з кількістю Rh метафаз, $r_s = 0,08$; $p < 0,05$.

У більшості пацієнтів на тлі лікування ІМ виявлено виражену позитивну динаміку змін показників цитокинового статусу. Статистично значущими були зміни вмісту як про– так і протизапальних цитокинів. Концентрація ІЛ-1 β , ІЛ-6, ІЛ-8, а також ІЛ-4 та ІЛ-10 в сироватці ПК і КМ хворих на ХМЛ знижувалася. Лікування ІМ також призвело до підвищення рівнів ІЛ-2, ФНП- α та ІНФ- γ . Виражена тенденція до відновлення цитокинової продукції сприяла зменшенню ступеню цитокинового дисбалансу, що підтверджується підвищенням балансу ІЛ-10/ ІЛ-1 β та ІЛ-10/ ІЛ-8 та зниженням величини індексів ІЛ-10 / ФНП- α і ІЛ-10 / ІНФ- γ .

Ефект дії ІМ на цитокиновий статус залежав від терміну лікування, його максимальна терапевтична дія, у нашому дослідженні, визначена з плином 24 місяців таргетної терапії, та незважаючи на суттєві позитивні зміни секреції цитокинів, концентрація основних прозапальних ІЛ-1 β , ІЛ-6, ІЛ-8 та протизапального ІЛ-10 залишалась підвищеною, а вміст ФНП- α і ІНФ- γ - зниженим відносно контрольних значень.

Зміни рівнів цитокинів, окрім ІЛ-4, корелюють з вмістом лейкоцитів та Rh + клітин, що свідчить про взаємозв'язок концентрацій досліджуваних цитокинів з масою пухлинної тканини, а поліп-

шення цитокинового статусу відбувається, ймовірно, за рахунок відновлення нормального гемопоезу у процесі лікування ІМ.

Підвищений спонтанний рівень прозапальних ІЛ-1 β , ІЛ-6, ІЛ-8 та протизапальних ІЛ-4, ІЛ-10 і наступне виражене їх зниження, а також нормалізація секреції ІЛ-2 та підвищення рівнів ФНП- α та ІНФ- γ , у хворих в ХФ ХМЛ, можливо, відображають зміну реактивності імунної відповіді в процесі лікування та сприяють переключенню домінуючого в дебюті захворювання гуморального – ТН-2 типу на клітинний, який обумовлюють Т-лімфоцити хелпери 1 типу – (ТН-1) тип, що слід вважати сприятливою ознакою, оскільки контроль за ростом і регресією пухлин здійснюють Т-лімфоцити, активуючи Т-клітинну цитотоксичність та інші механізми протипухлинного захисту.

Моніторинг рівнів про- та протизапальних цитокинів на різних етапах лікування може бути одним із методів спостереження направленості імунної відповіді, а також для прогнозу ризику розвитку імуносупресії та неспроможності протипухлинного імунітету.

Висновки

1. Іматиніб в якості патогенетично направленої терапії ХФ ХМЛ призводить до поступової нормалізації секреції як прозапальних ІЛ-1 β , ІЛ-6, ІЛ-8, так і протизапальних ІЛ-4, ІЛ-10 цитокинів, що полягає у зниженні їх концентрації у сироватці периферійної крові та кісткового мозку хворих на ХМЛ і сприяє зменшенню ступеня цитокинового дисбалансу.

2. Таргетна терапія ІМ сприяє відновленню рівня ІЛ-2 та стимуляції продукції ІНФ- γ і, як наслідок, активації механізмів протипухлинної цитотоксичності. Максимальний терапевтичний ефект ІМ встановлено із плином 24 місяців лікування.

3. Після лікування ІМ в сироватці периферійної крові і кісткового мозку простежується зміна реактивності імунної відповіді, що, ймовірно, проявляється переключенням домінуючого в дебюті захворювання гуморального ТН-2 типу, на клітинний ТН-1 тип, що слід вважати сприятливою ознакою, так як контроль за ростом і регресією пухлин здійснюють передусім Т-лімфоцити.

4. Встановлено кореляційні залежності вмісту Rh + клітин та зміни рівнів цитокинів, що свідчить про взаємозв'язок концентрацій досліджуваних цитокинів з масою пухлинної тканини, а поліпшення цитокинового балансу відбувається, ймовірно, за рахунок відновлення нормального гемопоезу в процесі лікування ІМ.

Перспективи подальших досліджень

Робота спрямована на поліпшення результатів лікування, профілактику та мінімізацію розвитку ускладнень патогенетичної терапії препаратами – інгібіторами тирозинкінази у хворих на

ХМЛ, а також визначення нових прогностичних показників щодо відповіді на таргетну терапію ХМЛ та прогнозування перебігу захворювання.

Література

1. Бережная Н.М. Иммунология злокачественного роста / Н.М. Бережная, В.Ф. Чехун. - К. : Наукова думка, 2005. - 786 с.
2. Бережная Н.М. Семейства интерлейкинов: биология и онкогенез / Н.М. Бережная. - К. : Наукова думка, 2013. - 575 с.
3. Goldman J. M. How I treat chronic myeloid leukemia in the imatinib era / J. M. Goldman // *Blood*. - 2007. - Vol. 110. - P. 2828-2837.
4. Guarini A. Phenotypic and functional characterization of the host immune compartment of chronic myeloid leukemia patients in complete hematological remission / A. Guarini [et al.] // *Brit. J. Haematol.* - 2001. - Vol. 113. - P. 136-142.
5. Hehlmann R. On behalf of the European LeukemiaNet: Chronic myeloid leukemia / R. Hehlmann, A. Hochhaus, M. Baccarani // *Lancet*. - 2007. - Vol. 370. - P. 342-350.
6. Kantarjian H. M. New insights into the pathophysiology of chronic myeloid leukemia and imatinib resistance / H. M. Kantarjian [et al.] // *Ann Intern Med.* - 2006. - Vol. 145. - P. 913-923.
7. Kiani A. Normal intrinsic Th1/Th2 balance in patients with chronic phase chronic myeloid leukemia not treated with interferon-alpha or imatinib / A. Kiani [et al.] // *Haematologica*. - 2003. - Vol. 88. - P. 754-761.
8. Pawelek G. Cellular immune responses in autologous chronic myelogenous leukemia cells in vitro / G. Pawelek [et al.] // *Cancer Immunol.Immunother.* - 2005. - Vol. 42. - P. 433-435.
9. Reuben G. Restoration of Th1 cytokine synthesis by T-cells of patients with chronic myelogenous leukemia in cytogenetic and

hematologic remission with interferon-a / G. Reuben [et al.] // *Clin. Cancer Res.* - 2000. - Vol. 6. - P. 1671-1677.

References

1. Berezhnaja N.M. Immunologija zlokachestvennogo rosta / N.M. Berezhnaja, V.F. Chehun. - K. : Naukova dumka, 2005. - 786 s.
2. Berezhnaja N.M. Semejstva interlejkinov: biologija i onkogenez / N.M. Berezhnaja. - K. : Naukova dumka, 2013. - 575 s.
3. Goldman J. M. How I treat chronic myeloid leukemia in the imatinib era / J. M. Goldman // *Blood*. - 2007. - Vol. 110. - P. 2828-2837.
4. Guarini A. Phenotypic and functional characterization of the host immune compartment of chronic myeloid leukemia patients in complete hematological remission / A. Guarini [et al.] // *Brit. J. Haematol.* - 2001. - Vol. 113. - P. 136-142.
5. Hehlmann R. On behalf of the European LeukemiaNet: Chronic myeloid leukemia / R. Hehlmann, A. Hochhaus, M. Baccarani // *Lancet*. - 2007. - Vol. 370. - P. 342-350.
6. Kantarjian H. M. New insights into the pathophysiology of chronic myeloid leukemia and imatinib resistance / H. M. Kantarjian [et al.] // *Ann Intern Med.* - 2006. - Vol. 145. - P. 913-923.
7. Kiani A. Normal intrinsic Th1/Th2 balance in patients with chronic phase chronic myeloid leukemia not treated with interferon-alpha or imatinib / A. Kiani [et al.] // *Haematologica*. - 2003. - Vol. 88. - P. 754-761.
8. Pawelek G. Cellular immune responses in autologous chronic myelogenous leukemia cells in vitro / G. Pawelek [et al.] // *Cancer Immunol.Immunother.* - 2005. - Vol. 42. - P. 433-435.
9. Reuben G. Restoration of Th1 cytokine synthesis by T-cells of patients with chronic myelogenous leukemia in cytogenetic and hematologic remission with interferon-a / G. Reuben [et al.] // *Clin. Cancer Res.* - 2000. - Vol. 6. - P. 1671-1677.

Реферат

ИЗМЕНЕНИЯ СЕКРЕЦИИ ПРОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ И ПРОТИВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЦИТОКИНОВ В ПРОЦЕССЕ ТАРГЕТНОЙ ТЕРАПИИ ХРОНИЧЕСКОЙ МИЕЛОИДНОЙ ЛЕЙКЕМИИ

Шляхтиченко Т.Ю., Дягиль И.С., Минченко Ж.Н., Дмитренко И.В., Федоренко В.Г., Дмитренко Е.А.

Ключевые слова: хроническая миелоидная лейкемия, цитокины, интерлейкины, иммунный ответ, таргетная терапия.

Нарушение баланса в системе цитокинов считается важным механизмом в развитии ХМЛ, поскольку в основе большинства онкогематологических заболеваний лежит опухолевый процесс, развивающийся из иммунокомпетентных клеток и их предшественников. Опухолевый рост вызывает нарушение в системе цитокинов, что проявляется дисбалансом их регуляции и продукции. Цитокины обладают способностью паракринно стимулировать рост неопластических клеток, активировать антиапоптотические факторы, нарушать регуляторные функции иммунной системы. Опухолевая трансформация гемопоэтических клеток также может быть связана с аутокринной продукцией в опухолевых клетках цитокинов, стимулирующих пролиферацию и экспрессию их рецепторов. Определение особенностей секреции иммунокомпетентными клетками провоспалительных и противовоспалительных цитокинов в процессе таргетной терапии больных с ХМЛ позволяет расширить представления о значении иммунологической компоненты на формирование резистентности к терапии иматинибом и усовершенствовать спектр диагностических и прогностических критериев течения заболевания и эффективности лечения.

Summary

CHANGES IN SECRETION OF PRO-INFLAMMATORY AND ANTI-INFLAMMATORY CYTOKINES DURING TARGETED THERAPY OF CHRONIC MYELOID LEUKAEMIA

Shlyakhtychenko T.Y., Dyagil I.S., Minchenko J.N., Dmytrenko I.V., Fedorenko V.G., Dmytrenko E.A.

Key words: chronic myeloid leukaemia, cytokines, interleukins, immune response, targeted therapy.

The impairment of balance in cytokine system is considered to be an important mechanism in the development of chronic myeloid leukaemia (CML) as most timorous haematological processes are known to result from immunocompetent cells and their predecessors. Tumour growth leads to the violation in the functioning of cytokine system followed by the imbalance in their regulation and production. Cytokines are able to stimulate the growth of neoplastic cells by paracrine way, to activate anti-apoptotic factors, to impair the regulation of immune system functions. Tumour transformation of hematopoietic cells can also be related to autocrine production of cytokines in tumour cells that stimulates proliferation as well as the expression of their receptors. Determining the peculiarities of pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokines secretion by immunocompetent cells during the target therapy for CML patients can extend the understanding of the contribution of immune components in the formation of resistance to imatinib therapy and improve range of diagnostic and prognostic criteria of the disease and treatment effectiveness.

УДК: 618.146-006.6-085.277.3:612.014.46

Яценко Л.Д.

ВПЛИВ ПОЛІПЛАТИЛЛЕНУ НА СТУПІНЬ ТОКСИЧНОСТІ ТА БОЛЬОВОГО СИНДРОМУ ХВОРИХ НА РАК ТІЛА МАТКИ

Національний інститут раку МОЗ України, Київ

Застосування поліплатиллену в паліативному протипухлинному лікуванні хворих на рак тіла матки ефективно знижує больовий синдром, токсичність та стабілізує якість життя хворих. Низька токсичність платиновмісного препарату поліплатиллену дозволяє проводити повноцінні курси хіміотерапії при паліативному лікуванні хворих.

Ключові слова: рак тіла матки, поліплатиллен.

«Изучить роль координационных соединений металлов с биоорганическим лигандом в онкогенезе и механизм их биологического действия на уровне клеток» (№ державної реєстрації 0193U008794, 1992-1995рр)

Вступ

Рак тіла матки є розповсюдженою онкологічною патологією. У третини хворих вперше діагностують 3-4 стадію, яка майже завжди супроводжується больовим синдромом.

На сьогодні комплексне лікування онкологічних хворих передбачає хірургічне видалення пухлин із застосуванням інших методів, зокрема променевої та хіміотерапії. Променева терапія є методом локорегіонарного впливу на пухлину та шляхи метастазування, у той час як хіміотерапія має системну дію. Це особливо важливо для онкологічних хворих з розповсюдженими формами злоякісного процесу [2, 3, 4].

Хіміотерапія із застосуванням платиновмісних препаратів поліпшує результати на різних етапах лікування, однак відсутність селективної дії на пухлину призводить до неминучого розвитку токсичних реакцій та ускладнень, які проявляються у наявності побічних ефектів, зниженні нормальної функції різних органів і систем [1]. Це додатково підвищує ендотоксикоз, притаманний онкологічним хворим, і негативно впливає на якість життя пацієнтів, якому в останні роки надається особливе значення [5, 6]. Саме токсичність хіміотерапії обмежує в більшості випадків проведення лікування в повному обсязі. Проводяться подальші пошуки нових протипухлинних препаратів з іншими механізмами цитотоксичної та вибіркової дії на пухлину.

Мета дослідження

Визначити ступінь токсичної дії поліплатиллену (ППЛ) та проаналізувати його вплив на больовий синдром хворих на рак тіла матки.

Матеріали та методи дослідження

Досліджена якість життя хворих основної (в схему лікування включений поліплатиллен) і групи контролю. Статус хворих визначався за шкалою ECOG до лікування, під час проведення хіміотерапії і після її завершення. Непрямим критерієм оцінки токсичності та ефективності лікування була динаміка інтенсивності больового синдрому, пов'язаного з основним захворюванням. Вираженість больового синдрому визначали за аналоговою десятибальною шкалою. Моніторинг інтенсивності больового синдрому проводили під час хіміотерапії щоденно, у період між циклами – 1 раз на тиждень. Підсумкову оцінку інтенсивності больового синдрому і статусу за шкалою ECOG проводили до початку першого і кожного наступного циклу хіміотерапії та через 3 тижні після закінчення лікування, для порівняльної оцінки ефективності проведеного лікування.

Результати лікування

В процесі подальшого спостереження за хворими на фоні ефективної хіміотерапії виявлена стійка позитивна динаміка зменшення больового синдрому в основній групі, тоді як у групі контролю в процесі продовження протипухлинного лікування відзначали збільшення кількості хворих з помірно (4 – 7 балів) і значно вираженим (8 – 10 балів) больовим синдромом. У хворих після 3-го курсу хіміотерапії ППЛ відмічали зменшення больового синдрому у 3,5 разу у порівнянні з групою контролю (46,34% проти 13,33%). Також відмічається клінічно-значуща нижча ступінь токсичності поліплатиллену.

Клінічно значущі (III і IV) ступені токсичності лікування

Токсичність	Основна група (%)		Група контролю (%)	
	Після I циклу ХТ	Після завершення ХТ	Після I циклу ХТ	Після завершення ХТ
Нудота, блювання	0	0	21,7	41,6
Підвищення рівня креатиніну	0	0	0	22,5
Зниження рівню лейкоцитів	0	10,8	10,8	20,8
Зниження рівню нейтрофілів	0	0	10,0	10,8
Зниження рівню тромбоцитів	0	0	0	11,7

Основна група (кількість хворих) n = (%)						Група контролю (кількість хворих) n = (%)				
Бали за шкалою ECOG	0	1	2	3	4	0	1	2	3	4
Перед 1 курсом ХТ	0	48 (40,0)	60 (50,0)	12 (10,0)	0	2 (1,6)	58 (48,3)	49 (40,8)	11 (9,1)	0
Після 1 курсу ХТ	0	48 (40,0)	60 (50,0)	12 (10,0)	0	0	36 (30,0)	60 (50,0)	24 (20,0)	0
Перед 2 курсом ХТ	0	71 (59,1)	49 (40,8)	0	0	0	35 (29,1)	65 (54,1)	20 (16,6)	0
Після 2 курсу ХТ	0	72 (60,0)	48 (4,0)	0	0	0	24 (20,0)	72 (60,0)	24 (20,0)	0
Після 4 курсу ХТ	16 (13,3)	72 (60,0)	32 (26,6)	0	0	0	24 (20,0)	69 (57,5)	23 (19,1)	4 (3,3)

Слід відзначити, що вихідний статус за шкалою ECOG хворих основної і групи контролю не відрізнявся. Після 1 курсу хіміотерапії співвідношення хворих з однаковим ECOG-статусом зберігалось, проте, на момент закінчення лікування в основній групі були тільки хворі з ECOG статусом 1 – 2 бали (100% хворих), у контрольній групі кількість хворих з таким статусом складала лише 67,3%. Всі інші хворі групи контролю (33,7%) мали статус 3 – 4 бали за шкалою ECOG.

Висновки

Отже, на фоні монохіміотерапії поліплатиллену статус хворих за шкалою ECOG покращився за рахунок ефективної дії протипухлинної терапії, а також зменшення або відсутності больового синдрому на фоні зниження токсичності. Використання поліплатиллену у паліативному лікуванні хворих на неоперабельний рак тіла матки дозволяє ефективно зменшувати больовий синдром, пов'язаний з основним захворюванням, знижує ендогенну токсичність та стабілізує статус і якість життя хворих.

Підсумовуючи вищенаведені дані, можна зробити висновок, що поліплатиллен є низькотоксичним платиновмісним препаратом. При його застосуванні не порушувався режим і хроноритм

лікування онкологічних хворих у жодному з випадків, а тим більше не було відмін хіміотерапевтичних курсів.

Таким чином, результати проведеного клінічного дослідження дають підстави констатувати, що застосування поліплатиллену при лікуванні хворих на поширені форми раку тіла матки є ефективним. Це дозволяє рекомендувати поліплатиллен для більш широкого впровадження в онкологічну клініку.

Література

1. Арзукулов Ж.Ф. Результаты комплексного лечения рака тела матки. / Ж.Ф. Арзукулов, Ж.К. Чингисов // Фармация Казахстана, - 2010. - №7. - С.40-41
2. Арзукулов Ж.Ф. Значение иммуногистохимических маркеров при раке эндометрии. / Ж.Ф. Арзукулов, Ж.К. Чингисов, З.В. Тахаев // Онкология и радиология Казахстана, - 2010. - №1. - С. 95-98
3. Карташов С.М. Результаты лечения и микросателлитная нестабильность у больных раком эндометрия разных возрастных групп. / С.М. Карташов, Е.М. Олешко, Р.И. Мусаев // Клиническая онкология, - 2013. - № 1(9). - С. 50-52
4. Михайлюк Г.И. Гормонально-метаболические изменения и их коррекция у больных раком эндометрия пременопаузального возраста после радикального хирургического лечения : автореф. дисс. канд. мед. наук : 14.00.46, 14.00.14 / Г.П. Михайлюк. СПб., 2005. - 24 с.
5. Нечушекина В.М. Адьювантная терапия при раке тела матки ранних стадий / В.М. Нечушекина, К.Ю. Морхов, В.В. Кузнецов // Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, - 2013 - № (23)4. - С. 55-59.
6. Ульрих, Е.А. Адьювантная терапия рака яичника и рака тела матки / Е.А. Ульрих, А.Ф. Урманчеева // Практическая онкология. 2007. - Т. 8, №3 — С. 147-154.

Реферат

ВПЛИВ ПОЛІПЛАТИЛЛЕНУ НА БОЛЬОВИЙ СИНДРОМ ТА СТУПІНЬ ТОКСИЧНОСТІ, ХВОРИХ НА РАК ТІЛА МАТКИ.

Яценко Л.Д.

Ключові слова: рак тіла матки, поліплатиллен.

До найефективніших протипухлинних препаратів у лікуванні раку тіла матки відносяться препарати платини, які мають власний спектр токсичності, що погіршує якість життя хворих на фоні лікування. Застосування поліплатиллену у паліативному протипухлинному лікуванні хворих даної категорії дозволяє ефективніше діяти на больовий синдром, токсичність та стабілізувати якість життя.

Summary

EFFECT PRODUCED BY POLIPLATILLEN ON PAIN SYNDROME AND TOXICITY IN PATIENTS WITH UTERINE CARCINOMA.

Yatsenko L.D.

Key words: uterine carcinoma, poliplatillen.

The most effective anti-cancer medicines used in the therapy of uterine carcinoma are those, which have their own spectrum of toxicity, which worsen life quality of patient during the treatment course. Palliative support of the patients with poliplatillen provides more effective control of pain syndrome and improves the quality of life.

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА МЕДИЦИНА ТА МОРФОЛОГІЯ

УДК 616.152-008.9-092.9:615.916`175

Акімов О.Є., Ковальова І.О., Костенко В.О.

ФУНКЦІОНУВАННЯ АРГІНАЗНОГО ТА NO-СИНТАЗНОГО ШЛЯХУ МЕТАБОЛІЗМУ L-АРГІНІНУ В КРОВІ ЩУРІВ ЗА УМОВ ПОЄДНАНОГО НАДЛИШКОВОГО НАДХОДЖЕННЯ НІТРАТУ ТА ФТОРИДУ НАТРІЮ ТА ЗАСТОСУВАННЯ СУСПЕНЗІЇ НАНОДИСПЕРСНОГО КРЕМНЕЗЕМУ

ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія», м. Полтава

Досліджено функціонування аргіназного та NO-синтазного шляху метаболізму L-аргініну за умов поєднаного надлишкового надходження нітрату та фториду натрію, за умов поєднаного надлишкового надходження нітрату та фториду натрію та суспензії нанодисперсного кремнезему та окремого надлишкового надходження натрію нітрату та натрію фториду протягом 30 діб. Встановлено, що надлишкове надходження фториду натрію протягом 30 діб підвищує загальну активність NO-синтазного шляху метаболізму L-аргініну, але знижує загальну активність аргіназного шляху. Надлишкове надходження нітрату натрію знижує загальну активність аргіназного шляху. Поєднане надлишкове надходження нітрату та фториду знижує загальну активність NO-синтазного шляху метаболізму L-аргініну. Застосування суспензії нанодисперсного кремнезему в якості сорбенту збільшує загальну активність NO-синтаз, але знижує загальну активність аргіназ.

Ключові слова: нітрат натрію, фторид натрію, L-аргінін, NO-синтаза, аргіназа, нанодисперсний кремнезем.

Стаття є фрагментом планової НДР ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія» “Роль активних форм кисню, системи оксиду азоту та транскрипційних факторів у механізмах патологічного системогенезу” (№ держреєстрації 0114U004941).

Вступ

L-аргінін – амінокислота, що відіграє важливу роль в гомеостазі людини та інших ссавців. В організмі L-аргінін піддається ферментативному розщепленню за двома основними шляхами. Перший – NO-синтазний шлях метаболізму. Він регулюється ферментом NO-синтазою (EC 1.14.13.39). Виділяють три ізоформи NO-синтази: індучибельну (iNOS), нейрональну (nNOS) та ендотеліальну (eNOS). Нейрональна та ендотеліальна NO-синтази є Ca^{2+} залежними ферментами, а індучибельна NO-синтаза є Ca^{2+} незалежною. Важливою особливістю індучибельної NO-синтази є те, що вона знаходиться здебільшого в клітинах макрофагального типу і активується під час запалення. Спільним в діяльності NO-синтаз є продукти, що утворюються із L-аргініну за їх участі: L-цитрулін та оксид азоту (NO[•]). Оксид азоту є важливим біологічним регуляторним агентом, що здатен розслабляти гладеньку мускулатуру ендотелію судин, стимулюючи тим самим кровонаповнення органу. Але у оксиду азоту є і негативні риси, при його взаємодії із супероксидним аніон-радикалом відбувається синтез токсичного метаболіту циклу оксиду азоту – пероксинітриту (ONOO[•]). Пероксинітрит здатен ініціювати перекисне окиснення ліпідів клітинних мембран, викликаючи цим ушко-

дження клітини та її органел. Функціональний стан NO-синтазного шляху метаболізму L-аргініну детально вивчався в останні десятиліття, але в останні роки все більшу увагу привертає до себе інший шлях метаболізму L-аргініну – аргіназний [10,15,16,17]. Цей шлях регулюється іншою групою ферментів – аргіназами (EC 3.5.3.1) [5], виділяють дві ізоформи аргінази: аргіназа-1 та аргіназа-2 [5]. При активації аргіназо-залежного метаболізму L-аргініну утворюється сечовина та L-орнітин. Аргінази та NO-синтази є конкурентними ферментами, що конкурують за спільний субстрат - L-аргінін [6,8]. Є дані про те, що аргінази в декілька разів активніші (за швидкістю реакції) за NO-синтази. Але у фізіологічних умовах переважає NO-синтазний шлях метаболізму L-аргініну. Це пов'язане з інгібіторним впливом одного із продуктів NO-синтазного шляху – оксиду азоту. При достатній його кількості аргінази залишаються практично неактивними [8]. Слід зазначити, що NO-синтазний шлях метаболізму L-аргініну є не єдиним джерелом ендогенного оксиду азоту. Існує також і нітратнітрит редуказний шлях утворення оксиду азоту, що є значно потужнішим [2,7,11,12,13,14]. Тому в останні роки проводяться дослідження із вивчення функції цього шляху отримання оксиду азоту в нормі та при різних патологічних станах [11,12,13,14]. Активацію цього шляху проводять

введенням в організм екзогенних нітратів (NO_3^-) [12,13,14]. При цьому йде їх перетворення спочатку у нітрити (NO_2^-), а потім із нітритів утворюється безпосередньо оксид азоту (NO^*) [7,11]. Деякі речовини, наприклад, іони фтору, при надлишковому надходженні здатні збільшувати генерацію супероксидних аніон-радикалів, створюючи при цьому умови, за яких оксид азоту йде не на виконання регуляторних функцій, а на синтез пероксинітриту [9]. Є інформація про ефективні сорбційні якості суспензії нанодисперсного кремнезему по відношенню до іонів фтору та нітрат-іонів [1]. На даний час недостатньо вивчено функціонування аргіназного шляху метаболізму L-аргініну за умов надлишкового надходження іонів фтору та поєднаної фторидно-нітратної інтоксикації. Функціонування NO-синтазного шляху метаболізму L-аргініну за умов поєднаного надлишкового надходження нітрату та фториду натрію також вивчено в недостатній мірі. В роботі вперше вивчається функціонування аргіназного та NO-синтазного шляхів за умов застосування нанодисперсного кремнезему у вигляді 5 % суспензії на 0,5 % поліетиленоксиді-400 (ПЕО-400).

Мета роботи

Дослідити зміни у функціональному стані NO-синтазного та аргіназного шляху метаболізму L-аргініну в крові щурів за наступних умов: при надмірному введенні надлишкової кількості нітрату натрію; за умов надлишкового надходження іонів фтору; за умов поєднаного надлишкового надходження фториду та нітрату натрію; за умов поєднаного надлишкового надходження фториду та нітрату натрію та застосуванні 5 % суспензії нанодисперсного кремнезему на 0,5 % ПЕО-400 в якості сорбенту.

Матеріали та методи

Досліди проведені на 61 статевозрілому щурі лінії Вістар обох статей вагою 200-250 г., яких утримували за стандартних умов віварію. Хронічне надлишкове надходження нітратів та фторидів та їх поєднане надходження моделювали шляхом введення нітратів через шлунковий зонд із розрахунку 500 мг/кг, фторидів із розрахунку 10 мг/кг. Загальний об'єм введеної рідини за один раз не перевищував 1 мл для запобігання перерозтягнення шлунку щурів. Нітрати та фториди вводили протягом 30 днів. Всі маніпуляції проводилися згідно «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, що використовуються для дослідних та інших наукових цілей». Виведення тварин із експерименту проводилось під тіопенталовим наркозом шляхом забору крові із правого шлуночка серця, ця кров в подальшому використовувалась для проведення біохімічних досліджень. Тварини були розділені на чотири групи :

1) перша – інтактні тварини, що утримувались за стандартних умов віварію, 10 тварин.

2) друга – тварини, яким натщесерце вводили через шлунковий зонд розчин натрію фториду із розрахунку 10 мг/кг, 12 тварин.

3) третя – тварини, яким натщесерце вводили через шлунковий зонд розчин натрію нітрату із розрахунку 500 мг/кг, 14 тварин.

4) четверта – тварини, яким натщесерце вводили через шлунковий зонд розчин, що містить натрію нітрату та фториду із розрахунку 500 мг/кг та 10 мг/кг відповідно, 15 тварин.

5) п'ята – тварини, яким натщесерце вводили через шлунковий зонд розчин, що містить натрію нітрату та фториду із розрахунку 500 мг/кг та 10 мг/кг відповідно, а потім через 5 хв. вводили 5 % суспензію нанодисперсного кремнезему на 0,5 % ПЕО-400 із розрахунку 100 мг/кг діючої речовини, 10 тварин.

Загальну NO-синтазну активність визначали за різницею концентрації нітритів при інкубації проби протягом 30 хв. при $t=37^\circ\text{C}$ в присутності 1 mM розчину НАДФН₂ та 320 mM розчину L-аргініну (інкубаційне середовище) в трис-буфері (pH=7,4). Практично загальну активність NO-синтази визначали наступним чином: до 0,2 мл попередньо гемолізованої крові додавали 2,5 мл буферного розчину, 0,3 мл 320 mM розчину L-аргініну та 0,1 мл 1 mM розчину НАДФН₂. Після перемішування відбирали 0,2 мл для визначення вихідної концентрації нітритів. Після інкубації реакцію зупиняли внесенням 0,02 мл 0,02% розчину натрію азиду. Відбирали 0,2 мл для визначення кінцевої концентрації нітритів.

Концентрацію нітритів визначали по кольоровій реакції із сульфаніловою кислотою та 1-нафтилендіаміном [3]. До 0,2 мл проби додавали 1 мл 1% сульфанілової кислоти, після інкубації протягом 10 хв. в темному місці при температурі $t=20^\circ\text{C}$ додавали 1 мл 1% розчину 1-нафтилендіаміну та інкубували при температурі $t=20^\circ\text{C}$ 10 хв. Потім відбирали 2 мл рідини та фотометрували в кюветі із довжиною оптичного шляху 10 мм проти води при довжині хвилі 540 нм. Залежність поглинання кольоровими сполуками від концентрації лінійна. Коефіцієнт молярної екстинкції для діазосполук, що утворилися в реакції сульфанілової кислоти, нітритів та 1-нафтилендіаміну при довжині хвилі в 540 нм складає $\epsilon = 4,0 \cdot 10^4 \text{ л моль}^{-1} \text{ см}^{-1}$.

Загальну активність аргіназного шляху визначали за приростом концентрації L-орнітину, після 20-годинної інкубації в фосфатному буферному розчині (pH=7,0) та присутності 0,024 M розчину L-аргініну [4]. Попередньо необхідно визначити початковий вміст L-орнітину. Для цього до 0,1 мл гемолізованої сироватки крові додавали 0,7 мл буферного розчину, після чого до неї необхідно додати 0,1 мл нінгідринового реактиву

[4] та кип'ятили на водяній бані протягом 1 години для розвитку кольорової реакції. Потім додаємо 1 мл 20% трихлороцтової кислоти для осадження білків. Пробу центрифугують при 3000 об./хв. протягом 45 хв., 1 мл надосадової рідини фотометрують у кюветі із довжиною оптичного шляху 10 мм проти води при довжині хвилі 500 нм. Для визначення кінцевого вмісту L-орнітину до 0,1 мл гемолізованої сироватки крові додавали 0,5 мл буферного розчину та 0,2 мл 0,024 М розчину L-аргініну. Проба інкубується протягом 20 год. при $t=37^{\circ}\text{C}$. Після чого до неї необхідно додати 0,1 мл нінгідринного реактиву [4] та кип'ятити на водяній бані протягом 1 години для розвитку кольорової реакції. Потім додаємо 1 мл 20% трихлороцтової кислоти для осадження білків. Пробу центрифугують при 3000 об./хв. протягом 45 хв., 1 мл надосадової рідини фотометрують у кюветі із довжиною оптичного шляху 10 мм проти води при довжині хвилі 500 нм. Залежність поглинання від концентрації кольорових речовин лінійна, коефіцієнт молярної екстинкції для продуктів реакції L-орнітину із нінгідрином $\epsilon = 1,1 \cdot 10^4 \text{ л} \cdot \text{моль}^{-1} \cdot \text{см}^{-1}$.

Всі хімічні сполуки були хімічно чисті та придбані у різних постачальників хімічної сировини для лабораторій. Спектрофотометричні дослідження проводились на фотометрі Solar (Білорусь).

Результати досліджень піддавались статистичній обробці. Оскільки результати в кожній групі були розподілені нормально (за результатами тесту Шапіро-Уїлка) і вибірки були гомогенні (негативний результат тесту Левена на гомогенність варіант), то для аналізу статистичної значущості результатів був використаний параметричний метод дисперсійного аналізу (ANOVA) та вторинний аналіз за Тьюкем-Крамером для виявлення статистичної значущості різниці результатів між кожною окремою групою. Для уникнення феномену множинного порі-

вняння була внесена поправка за методом Бонфероні. Різницю вважали статистично значущою при $p < 0,05$. Статистична обробка проводилась за допомогою пакету Excel та розширення RealStatistic. Дані представлені у вигляді середніх арифметичних та стандартної похибки.

Результати та їх обговорення

Аналіз результатів по вивченню стану NO-синтазного та аргіназного шляху метаболізму L-аргініну при надмірній активації нітрат-нітрит редуцтазного шляху утворення оксиду азоту при введенні надлишкової кількості нітрату натрію показав зниження загальної аргіназної активності на 56% ($p < 0,01$). Ці дані свідчать про те, що за умов наявності надлишку екзогенних нітратів нітрат-нітритредуцтазна система бере на себе основне навантаження по синтезу оксиду азоту, а оскільки оксид азоту наявний у великих кількостях, то аргіназний шлях інгібується [6,8]. При введенні надлишкової кількості фториду натрію спостерігалось підвищення загальної активності NO-синтаз на 59% ($p < 0,01$), але одночасно спостерігається зниження активності аргіназ на 80% ($p < 0,01$). Ці зміни пояснюються, з одного боку, переходом частини оксиду азоту в токсичний пероксинітрит [9], що призводить до активізації NO-синтаз; з іншого боку, оскільки NO-синтази та аргінази є конкурентами за L-аргінін, то надмірна активізація NO-синтаз призведе до відсутності субстрату у аргіназ [15]. При поєднаному надлишковому надходженні нітрату та фториду натрію загальна активність NO-синтаз знизилась на 46% ($p < 0,01$), у той час як загальна активність аргіназ статистично значуще не змінилась. Використання у якості сорбційного засобу суспензії нанодисперсного кремнезему при поєднаному надлишковому надходженні нітрату та фториду натрію збільшує загальну активність NO-синтаз на 44% ($p < 0,01$), одночасно знижуючи при цьому активність аргіназ на 47% ($p < 0,01$).

Таблиця 1
Функціональна активність шляхів метаболізму L-аргініну, (M±m)

Групи	Загальна активність NOS, мккат/л	Загальна аргіназна активність, мккат/л
Інтактні (n=10)	193,75±33,3	27,35±5,4
Введення натрію фториду 10 мг/кг, 30 діб (n=12)	307,85±17,84*	6,53±0,52*
Введення натрію нітрату 500 мг/кг, 30 діб (n=14)	156,85±17,44	12,19±1,34*
Введення натрію фториду 10 мг/кг та натрію нітрату 500 мг/кг, 30 діб (n=15)	104,19±14,12*	21,94±3,49
Введення натрію фториду 10 мг/кг та натрію нітрату 500 мг/кг та суспензії нанодисперсного кремнезему 100 мг/кг, 30 діб (n=10)	279±8,21*	14,44±0,7*

* - дані статистично значуще відрізняються від контролю з $p < 0,01$

Висновки

Хронічне надлишкове введення фториду натрію у кількості 10 мг/кг підвищує загальну активність NO-синтаз, одночасно зменшуючи загальну активність аргіназ. При хронічному надлишковому введенні нітрату натрію у кількості 500 мг/кг загальна активність NO-синтаз статистично значуще не змінюється, а загальна активність

аргіназ зменшується. Поєднана активація нітрат-нітрит редуцтазної системи із оксидативним стресом знижує загальну активність NO-синтаз, але статистично значуще не впливає на активність аргіназ. Використання суспензії нанодисперсного кремнезему у якості сорбційного засобу підвищує активність NO-синтаз та знижує активність аргіназ.

Література

1. Ніцак О.В. Експериментальне обґрунтування доцільності використання суспензії нанодисперсного кремнезему як сорбційного засобу : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук : спец. 14.03.05 «Фармакологія» // О.В. Ніцак. – К., 2009. – 23с.
2. Циклические превращения оксида азота в организме млекопитающих / [В.П. Реутов, Е.Г. Сорокина, В.Е. Охотин и др.] // М. : Наука, 1998. – 157 с.
3. Солодков А.П. Фотометрический метод определения нитратов и нитритов в биологических жидкостях / А.П. Солодков, И.С. Веремей, С.С. Осодчук [и др.] // Рекомендации МЗО Беларусь – 2001, Рег. №91-0008
4. Храмов В.А. Модификация метода определения орнитина по Chinard и ее использование для количественного определения сывороточной аргиназы / В.А. Храмов, Г.Г. Листопад // Лабораторное дело. - 1973. - №10. – С 591-592.
5. Ash D.E. Arginase: a binuclear manganese metalloenzyme / D. E. Ash, J. D. Cox, and D. W. Christianson // Metal Ions in Biological Systems. -2000. - №37. – P.407-428.
6. Berkowitz D.E. Arginase reciprocally regulates nitric oxide synthase activity and contributes to endothelial dysfunction in aging blood vessels / D. E. Berkowitz, R. White, D. Li [et al.] // Circulation. – 2003. - №108. – P.2000-2006.
7. Carlström M. Cross-talk Between Nitrate-Nitrite-NO and NO Synthase Pathways in Control of Vascular NO Homeostasis / M. Carlström, M. Liu, T. Yang [et al.] // Antioxidants & Redox Signaling. – 2015. - №23. – P.295-306.
8. Durante W. Arginase: a critical regulator of nitric oxide synthesis and vascular function / W. Durante, F. K. Johnson, R.A. Johnson // Clin. and Exp. Pharmac. & Physiol. – 2007. - № 34. –P. 906-911.
9. Decreau R.A. Three toxic gases meet in the mitochondria [Electronic resource] / R.A. Decreau, J.P. Collman // Front Physiol. – 2015. №6(210) Access mode: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4542460/>
10. Grönros J. Arginase inhibition improves coronary microvascular function and reduces infarct size following ischaemic reperfusion in a rat model / J. Grönros, A. Kiss, M. Palmér et al. // Acta Physiologica. – 2013. - №208. – P.172-179.
11. Jansson E.A. A mammalian functional nitrate reductase that regulates nitrite and nitric oxide homeostasis / E.A. Jansson, L. Huang, R. Malkey et al. // Nat. Chem. Biol. – 2008. - №4. – P.411-417.
12. Jin L. Active secretion and protective effect of salivary nitrate against stress in human volunteers and rats / L. Jin, L.Qin, D. Xia [et al.] // Free Radic. Biol. Med. – 2013. - №57. – P.61-67.
13. Lundberg J.O. Inorganic nitrate is a possible source for systemic generation of nitric oxide / J.O.Lundberg, M. Govoni // Free Radic. Biol. Med. – 2004. - №37. – P.395-400.
14. Lundberg J.O. The nitrate-nitrite-nitric oxide pathway in physiology and therapeutics. / J.O. Lundberg, E. Weitzberg, M.T. Gladwin // Nat. Rev. Drug Discovery. – 2008. - № 7. – P.156-167.
15. Pernow J. Arginase as a potential target in the treatment of cardiovascular disease: reversal of arginine steal / J. Pernow, C. Jung // Cardiovas. Res. – 2013. - № 98. – P.334-343.
16. Sikka G. Contribution of arginase activation to vascular dysfunction in cigarette smoking / G. Sikka, D. Pandey, A. K. Bhuniya [et al.] // Atherosclerosis. – 2013. - № 231. – P. 91-94.
17. Shin W.S. Increased arginase II activity contributes to endothelial dysfunction through endothelial nitric oxide synthase uncoupling in aged mice / W. S. Shin, D. E. Berkowitz, S.W. Ryoo // Experimental & Molecular Medicine. – 2013. - №44. – P.594-602.

References

1. Nicak O.V. Eksperimental'ne ob'runtuvannja docil'nosti vikoristannja suspenzii nanodispersnogo kremnezemu jak sorbcijnogo zasobu : avtoref. dis. na zdobuttja nauk. stupenja kand. med. nauk : spec. 14.03.05 «Farmakologija» // O.V. Nicak. – K., 2009. – 23s.
2. Ciklicheskie prevrashhenija oksida azota v organizme mlekopitajushih / [V.P. Reutov, E.G. Sorokina, V.E. Ohotin i dr.] // M. : Nauka, 1998. – 157 s.
3. Solodkov A.P. Fotometricheskij metod opredelenija nitratov i nitritov v biologicheskikh zhidkostjakh / A.P. Solodkov, I.S. Veremej, S.S. Osodchuk [i dr.] // Rekomendacii MZO Belarus' – 2001, Reg. №91-0008
4. Hramov V.A. Modifikacija metoda opredelenija ornitina po Chinard i ee ispol'zovanie dlja kolichestvennogo opredelenija syvototchnoj arginazy / V.A. Hramov, G.G. Listopad // Laboratornoe delo. - 1973. - №10. – S 591-592.
5. Ash D.E. Arginase: a binuclear manganese metalloenzyme / D. E. Ash, J. D. Cox, and D. W. Christianson // Metal Ions in Biological Systems. -2000. - №37. – P.407-428.
6. Berkowitz D.E. Arginase reciprocally regulates nitric oxide synthase activity and contributes to endothelial dysfunction in aging blood vessels / D. E. Berkowitz, R. White, D. Li [et al.] // Circulation. – 2003. - №108. – P.2000-2006.
7. Carlström M. Cross-talk Between Nitrate-Nitrite-NO and NO Synthase Pathways in Control of Vascular NO Homeostasis / M. Carlström, M. Liu, T. Yang [et al.] // Antioxidants & Redox Signaling. – 2015. - №23. – P.295-306.
8. Durante W. Arginase: a critical regulator of nitric oxide synthesis and vascular function / W. Durante, F. K. Johnson, R.A. Johnson // Clin. and Exp. Pharmac. & Physiol. – 2007. - № 34. –P. 906-911.
9. Decreau R.A. Three toxic gases meet in the mitochondria [Electronic resource] / R.A. Decreau, J.P. Collman // Front Physiol. – 2015. №6(210) Access mode: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4542460/>
10. Grönros J. Arginase inhibition improves coronary microvascular function and reduces infarct size following ischaemic reperfusion in a rat model / J. Grönros, A. Kiss, M. Palmér et al. // Acta Physiologica. – 2013. - №208. – P.172-179.
11. Jansson E.A. A mammalian functional nitrate reductase that regulates nitrite and nitric oxide homeostasis / E.A. Jansson, L. Huang, R. Malkey et al. // Nat. Chem. Biol. – 2008. - №4. – P.411-417.
12. Jin L. Active secretion and protective effect of salivary nitrate against stress in human volunteers and rats / L. Jin, L.Qin, D. Xia [et al.] // Free Radic. Biol. Med. – 2013. - №57. – P.61-67.
13. Lundberg J.O. Inorganic nitrate is a possible source for systemic generation of nitric oxide / J.O.Lundberg, M. Govoni // Free Radic. Biol. Med. – 2004. - №37. – P.395-400.
14. Lundberg J.O. The nitrate-nitrite-nitric oxide pathway in physiology and therapeutics. / J.O. Lundberg, E. Weitzberg, M.T. Gladwin // Nat. Rev. Drug Discovery. – 2008. - № 7. – R.156-167.
15. Pernow J. Arginase as a potential target in the treatment of cardiovascular disease: reversal of arginine steal / J. Pernow, C. Jung // Cardiovas. Res. – 2013. - № 98. – P.334-343.
16. Sikka G. Contribution of arginase activation to vascular dysfunction in cigarette smoking / G. Sikka, D. Pandey, A. K. Bhuniya [et al.] // Atherosclerosis. – 2013. - № 231. – P. 91-94.
17. Shin W.S. Increased arginase II activity contributes to endothelial dysfunction through endothelial nitric oxide synthase uncoupling in aged mice / W. S. Shin, D. E. Berkowitz, S.W. Ryoo // Experimental & Molecular Medicine. – 2013. - №44. – P.594-602.

Реферат

ФУНКЦІОНУВАННЯ АРГІНАЗНОГО І NO-СИНТАЗНОГО ПУТИ МЕТАБОЛІЗМА L-АРГІНИНА В КРОВІ КРЫС В УМОВАХ СОЧЕТАННОГО ИЗЛИШНЕГО ПОСТУПЛЕННЯ НИТРАТА І ФТОРИДА НАТРИЯ І ІСПОЛЬЗУВАННЯ СУСПЕНЗІЇ НАНОДИСПЕРСНОГО КРЕМНЕЗЕМА

Акимов О.Е., Ковалёва І.А., Костенко В.А.

Ключевые слова: нитрат натрия, фторид натрия, L-аргинин, NO-синтаза, аргиназа, нанодисперстный кремнезем.

Исследовано функціонування аргіназного і NO-синтазного пути метаболізму L-аргініна в умовах сочетанного излишнего поступления нитрата и фторида натрия и использования суспензии нанодисперстного кремнезема и отдельного поступления нитрата и фторида натрия в течении 30 дней. Установлено, что излишнее поступление фторида натрия в течении 30 суток повышает общую активность NO-синтазного пути метаболізму L-аргініна, но снижает общую активность аргіназного пути. Излишнее поступление нитрата натрия снижает активность аргіназного пути. Сочетанное поступление нитрата и фторида натрия снижает общую активность NO-синтазного пути метаболізму L-аргініна. Использование суспензии нанодисперстного кремнезема увеличивает общую активность NO-синтаз, но снижает активность аргіназ.

Summary

FUNCTIONING OF ARGINASE AND NO-SYNTASE DEPENDENT METABOLISM OF L-ARGININE UNDER EXCESSIVE SODIUM NITRATE AND FLUORIDE INTAKE AND APPLICATION OF NANOSIZED SILICA SOLUTION

Akimov O. ., Kovaliova I.O., Kostenko V.O.

Key words: sodium nitrate, sodium fluoride, L-arginine, arginase, NO-synthase, nanosized silica

The article describes changes in functioning of arginase dependent and NO-synthase (NOS) dependent pathways of L-arginine metabolism under conditions of chronic excessive intake of sodium nitrate and sodium fluoride, chronic excessive intake of sodium nitrate and sodium fluoride and usage of nanosized silica solution, separate intake of sodium nitrate and sodium fluoride for 30 days. It was estimated that Excessive intake of sodium fluoride increases the general activity of NOS dependent pathway and decreases activity of arginase dependent pathway. Excessive intake of sodium nitrate also decreases arginase dependent pathway. Combined excessive intake of sodium nitrate and sodium fluoride decreases general activity of NOS dependent pathway. The application of nanosized silica solution during the course of chronic excessive intake of both sodium nitrate and fluoride increases general NOS activity and decreases general arginase activity.

УДК 340.624.6:616.24-018:577.175.823/.824

Артеменко О.І.

ОСОБЛИВОСТІ РОЗПОДІЛУ ВМІСТУ ВІЛЬНИХ ФРАКЦІЙ БІОГЕННИХ АМІНІВ (ГІСТАМІНУ ТА СЕРОТОНІНУ) В ЛЕГЕНЕВІЙ ТКАНИНІ ЛЮДИНИ

Національний медичний університет імені О.О.Богомольця

Отримані в ході дослідження результати показали, що існує статистично достовірна різниця між вмістом вільних фракцій біогенних амінів гістаміну та серотоніну в різних відділах легень. В той же час, в симетричних ділянках легень їх вміст майже однаковий. Якщо вміст біогенних амінів у фрагментах з верхівок легень умовно визначити за вихідний 100%, то рівень гістаміну в фрагментах з середніх та нижніх долей є вищим на 18,88 та 5,22% відповідно. Вміст вільного серотоніну в аналогічних фрагментах середніх та нижніх долей також є вищим на 10,43 та 4,21 %. Таким чином, вміст вільних фракцій гістаміну та серотоніну в ділянках різних долей легень має суттєві коливання. В той же час, в симетричних ділянках правої та лівої легені коливання вмісту біогенних амінів за коефіцієнтом варіації незначні ($p > 0,05$). Отже, для дослідження кількісного вмісту біогенних амінів в легеневій тканині доцільно вилучати її зразки з центральної частини легень.

Ключові слова: гістамін, серотонін, легеневі тканини, біогенні аміни.

Вступ

Біогенні аміни відіграють ключову роль в багатьох фізіологічних та патологічних процесах, що перебігають в організмі людини.

Численними науковими дослідженнями встановлено, що гістамін і серотонін являються тканинними гормонами, медіаторами нервової системи, стимуляторами та інгібіторами внутрішньоклітинних, тканинних та органних перетворень. Реакції, що викликаються біогенними амінами, нерідко виходять за межі гомеостазу та обумовлюють розвиток патологічних порушень і ушкоджень як в окремих органах, так і в цілому організмі. [2,3,4,7]

Гістамін та серотонін – постійна складова майже всіх органів, тканин, рідких середовищ та виділень організму людини. Ділянками найбільшої їх концентрації являються шкіра, шлунково-кишковий тракт та легені, тобто тканини, що контактують з зовнішнім середовищем. Найбільшу кількість серотоніну в організмі людини та тварин виявлено в тканинах шлунково-кишкового тракту, в значних кількостях - в тучних клітинах шкіри, тканині легень, селезінці, нирках. Також серотонін в значних кількостях виявляють в нервовій тканині.

В тканинах біогенні аміни представлені в

трьох фракціях: вільній, яка екстрагується фізіологічним розчином, кислотнo-екстрагованій та зв'язаній з тканинами, яка може бути отримана тільки після гідролізу тканини. Встановлено, що фізіологічна активність біогенних амінів пов'язана саме з їх вільною фракцією. Достеменно відомо, що вміст біогенних амінів (гістаміну та серотоніну) в межах одного органу, наприклад, в шкірі та головному мозку, непостійний та має мозаїчний характер розподілу. [1,5]

Легені людини, окрім дихальної функції, також виконують функцію підтримання гомеостазу цілої низки біологічно активних речовин (БАР), що циркулюють в крові. Причому, вони здійснюють контроль за рівнем ендогенних БАР. Легені активніше, ніж печінка, метаболізують серотонін та простагландіни, в меншій мірі – норадреналін, і практично не інактивують адреналін, дофамін, ДОФА, гістамін. Значну роль в метаболізмі БАР легеньми відіграє транспортно-поглинальний механізм, необхідний для того, щоб біологічна субстанція досягла інактивуючих ферментів, розміщених внутрішньоклітинно. При цьому, окремі речовини можуть тимчасово депонуватися, а потім інактивуватися ферментами. Зокрема, в легенях так інактивуються норадреналін та серотонін. [6]

Мета дослідження

Враховуючи метаболічну активність легень та участь біологічних амінів гістаміну та серотоніну в багатьох фізіологічних та патологічних процесах, було поставлено за мету з'ясування вмісту їх вільних фракцій в легеневій тканині.

Матеріали та методи

Нами було досліджено вміст гістаміну і серотоніну в легеневій тканині з різних її відділів 15 осіб, що померли раптово від хронічної ішемічної хвороби серця за умови відсутності набряку легень. Для дослідження вилучали зразки з правої та лівої легень, які мали кубічну форму з розміром сторони близько 2-2,5 см., з їх верхівок, центральних частин та нижніх долей. Вилучені зразки висушували в термостаті при температурі 60-65°C та подрібнювали. В подальшому 100 мг подрібненої легеневої тканини екстрагували соляним буферним розчином рН 7,6 для отримання вільних фракцій біогенних амінів. Вміст біогенних амінів визначали флуориметричним методом, який передбачає очищення досліджуваних зразків від білків та ліпідів (депротеїнізація),

рідинно-рідинну екстракцію біогенних амінів органічними розчинниками та кількісне визначення вмісту біогенних амінів на флуориметрі при довжині хвилі збудження флуоресценції для гістаміну 365 нм і максимумі індукованої флуоресценції 470 нм, для серотоніну 365 нм та 490 нм відносно стандартів.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами

Стаття є фрагментом дисертаційної роботи на здобуття ступеня кандидата медичних наук на тему «Біогенні аміни як критерії визначення асфіктичного стану при різних видах механічної асфіксії», яка виконується на кафедрі судової медицини Національного медичного університету імені О.О.Богомольця

Результати досліджень

Статистичний аналіз показав, що загалом рівень біогенних амінів в легеневій тканині становить гістаміну 171,16±1,683 мкг/г сухої тканини, серотоніну 78,53±0,873 мкг/г сухої тканини. Результати наведені в таблиці 1.

Таблиця 1.

Вміст вільних фракцій біогенних амінів (гістаміну і серотоніну в тканині легень легень (мкг/г сухої тканини)

(n=90)	Гістамін	Серотонін
M±m	171,16±1,683	78,53±0,873
Cv	0,093	0,105
S	15,88	8,23

Враховуючи, що коефіцієнт варіації сягає 10%, нами було проведено з'ясування причини варіації вмісту біогенних амінів в легеневій тканині, оскільки кількість тучних клітин, які є депо для цих біологічно активних речовин, в різних

відділах легень різна.

Для цього нами було проаналізовано вміст вільних фракцій гістаміну та серотоніну в правій та лівій легені. Результати наведено в таблиці №2

Таблиця 2

Вміст вільних фракцій біогенних амінів (гістаміну і серотоніну в правій та лівій легенях (мкг/г сухої тканини)

	Права легеня (n=45).		Ліва легеня(n=45).	
	Гістамін	Серотонін	Гістамін	Серотонін
M±m	172.15±2,390	77.8±1,258	170.17±2,414	75.95±1,34
Cv	0,092	0,107	0,094	0,117
S	15,86	8,34	16,01	8,89
t	права/ліва 0,58		права/ліва 1,01	
P	>0,05		>0,05	

При аналізі наведених даних видно, що вміст біогенних амінів в правій та лівій легені достовірно не відрізняється P>0,05, тобто концентрація біогенних амінів в легеневій тканині не залежить від сторони тіла.

Коефіцієнт варіації, який становить для вмісту гістаміну правої та лівої легені 9,2 та 9,4%, а для вільного серотоніну 10,7 та 11,7% відповідно, все ж вказує на існування особливостей в розподілі біогенних амінів у легеневій тканині.

Для з'ясування цієї причини нами було проведено аналіз вмісту вільних фракцій біогенних амінів в легеневій тканині в залежності від частини легені, що наведено в таблиці №3

При аналізі вмісту вільного гістаміну залежно від частини легень видно, що найменшим він є в периферичних відділах легень – верхівці та нижній долі, та становить 159,21 мкг/г та 166,9 мкг/г, а найвищим - в середній частині - 187,37

мкг/г. При цьому різниця є достовірною P<0,001. Вміст вільного серотоніну має аналогічну тенденцію; концентрація його в верхівках становить 74,16±1,67 мкг/г, в середніх частинах - 79,47±1,52 мкг/г, в нижніх - 75,06±1,53 мкг/г. Різниця між периферичними та центральними відділами є достовірною P<0,05, а між верхівкою і нижньою частиною різниця недостовірна P>0,05. При чому найбільша його концентрація зберігається в середніх частинах.

Однак якщо вміст вільних фракцій гістаміну та серотоніну у фрагментах з верхівок легень умовно визначити за вихідний 100%, то вміст вільної фракції гістаміну в фрагментах з середніх та нижніх долей є вищим на 18,88% та 5,22% відповідно. Вміст вільного серотоніну в аналогічних фрагментах середніх та нижніх долей також є вищим на 8,59% та 2,23%.

Таблиця 3.

Вміст вільних фракцій біогенних амінів (гістаміну і серотоніну) в різних відділах легень (мкг/г сухої тканини)

		Верхівка(n=30).	Середня частина(n=30).	Край нижньої доли(n=30).
Гістамін	M±m	159,21±1,4	187,37±2,46	166,9±2,0
	Cv	0,041	0,071	0,065
	S	6,53	13,27	10,79
	%%	0	18,88	5,22
	t ₁	10,25	верхівка/середня P<0,001	
	t ₂	3,28	верхівка/нижня P<0,01	
	t ₃	6,45	середня/нижня P<0,001	
Серотонін	M±m	74,16±1,67	79,47±1,52	75,06±1,53
	Cv	0,122	0,103	0,11
	S	9,01	8,21	8,23
	%%	0	8,59	2,23
	t ₁	1,97	верхівка/середня P<0,05	
	t ₂	0,48	верхівка/нижня P>0,05	
	t ₃	1,54	середня/нижня P<0,05	

Таким чином, вміст вільних фракцій гістаміну та серотоніну в ділянках різних долей легень має суттєві коливання. В той же час, в симетричних ділянках правої та лівої легені коливання вмісту біогенних амінів за коефіцієнтом варіації незначні.

Висновки

Проведене дослідження показало, що вміст вільних фракцій біогенних амінів гістаміну і серотоніну в легеневій тканині має мозаїчно-симетричний характер. Причому, найвищі рівні визначаються в центральних частинах. Останнє, найвірогідніше, пов'язано з особливостями кровопостачання цієї ділянки легень, яка має більш інтенсивне кровопостачання порівняно з іншими ділянками легень. Отже, для дослідження кількісного вмісту біогенних амінів в легеневій тканині доцільно вилучати її зразки з центральної частини легені, яка характеризується більшим вмістом біогенних амінів, а враховуючи інтенсивність їх кровопостачання, то й більш значною метаболічною активністю.

Література

1. Михайличенко Б.В. Особенности распределения химических медиаторов тучных клеток в коже человека / Б.В.Михайличенко // Медицинский вестник, 2002. - №1-2. - С.52-55

2. Гистамин в биохимии и физиологии / И.Л. Вайсфельд, Г.Н. Кассиль – М.: Наука, 1981. – С.278
 3. Фізіологічна роль серотоніну (основні методи його дослідження у біосубстратах) / Видиборець С.В., Гайдюкова С.М., Михайличенко Б.В. // Токсикодермії та алергічні захворювання шкіри. – К, 2002, С.3-4
 4. Nagy S. The role of histamine release in shock / S. Nagy // Acta Physiol Hung – 1990. - №76(1). – P.3-12
 5. Микроциркуляция / Чернух А.М., Александров П.Н., Алексеев О.В. - М.: Медицина, 1984. – С. 346-370
 6. Метаболическая активность легких. / Сыромятникова Н.В., Гончарова В.А., Котенко Т.В. – М.: Медицина, 1987. – С.165
 7. Біляков А.М. Особливості зміни балансу біогенних амінів в рідинах тіла людини під час перебігу смертельної механічної травми / А.М. Біляков // судово-медична експертиза. – 2013. – №2. – С.33-35

References

1. Mihajlichenko B.V. Osobennosti raspredelenija himicheskikh mediatorov tuchnyh kletok v kozhe cheloveka / B.V.Mihajlichenko // Medichnij vsesvit, 2002. - №1-2. - S.52-55
 2. Gistamin v biohimii i fiziologii / I.L. Vajsfel'd, G.N. Kassil' – М.: Nauka, 1981. – С.278
 3. Fiziologichna rol' serotoninu (osnovni metodi jogo doslidzhenja u biosubstratah) / Vidiborec' S.V., Gajdukova S.M., Mihajlichenko B.V. // Toksikodermii ta alergichni zahvorjuvannja shkiri. – К, 2002, S.3-4
 4. Nagy S. The role of histamine release in shock / S. Nagy // Acta Physiol Hung – 1990. - №76(1). – P.3-12
 5. Mikrocirkuljacija / Chernuh A.M., Aleksandrov P.N., Alekseev O.V. - M.: Medicina, 1984. – S. 346-370
 6. Metabolicheskaja aktivnost' legkih. / Syromjatnikova N.V., Goncharova V.A., Kotenko T.V. – М.: Medicina, 1987. – С.165
 7. Biljakov A.M. Osoblivosti zmini balansu biogennih aminiv v ridinah tila ljudini pid chas perebigu smertel'noi mehanichnoi travmi / A.M. Biljakov // sudovo-medichna ekspertiza. – 2013. – №2. – С.33-35

Реферат

ОСОБЕННОСТИ РАСПРЕДЕЛЕНИЯ СОДЕРЖАНИЯ СВОБОДНЫХ ФРАКЦИЙ БИОГЕННЫХ АМИНОВ (ГИСТАМИНА И СЕРОТОНИНА) В ЛЕГОЧНОЙ ТКАНИ ЧЕЛОВЕКА

Артеменко А.И.

Ключевые слова: гистамин, серотонин, легочная ткань, биогенные амины.

Полученные в ходе исследования результаты показали, что существует статистически достоверная разница между содержанием свободных фракций гистамина и серотонина в разных отделах легких. В то же время, в симметрических участках легких их содержание почти одинаковое. Если содержание свободных фракций гистамина и серотонина во фрагментах с верхушек легких принять за исходные 100%, то их содержание во фрагментах из средних и нижних долей будет выше, гистамина на 17,45 и 6,31% соответственно, серотонина на 10,43 и 4,21% соответственно. Таким образом, содержание свободных фракций гистамина и серотонина в разных участках легких имеет значительные колебания. В то же время, в симметричных участках правого и левого легких колебания содержания биогенных аминов по коэффициенту вариации незначительные ($p > 0,05$). Таким образом, для исследования количественного содержания биогенных аминов в легочной ткани целесообразно извлекать образцы из центральной части легкого.

Summary

CHARACTERISTICS OF DISTRIBUTION OF FREE FRACTIONS OF BIOGENIC AMINES (HISTAMINE AND SEROTONIN) IN HUMAN PULMONARY TISSUE

Artemenko O.I.

Key words: biogenic amines, histamine, serotonin, human pulmonary tissue.

The findings obtained have shown statistically significant difference between the content of free fractions of biogenic amines (histamine and serotonin) in different section of human lung tissue. Introduction. Biogenic amines play a key role in a number of physiological and pathological body processes. Histamine and serotonin are tissue hormones, neurotransmitters, stimulators and inhibitors of intra-cellular, tissue and organ transformations. Reactions caused by biogenic amines are often excessive and lead to the development of pathological disorders and injuries in particular organs and the whole body.

The aim of the study. Taking into account the metabolic activity of lung and the role of biological amines histamine and serotonin in many physiological and pathological processes, the aim was to clarify the content of their free fractions in lung tissue.

Materials and methods. We have studied the content of histamine and serotonin in the lung tissue from various parts of both lungs of 15 people who died suddenly from chronic coronary heart disease in the absence of pulmonary oedema. Tissue samples were taken from upper, central and lower parts of the left and right lung. The content of biogenic amines was determined by Fluor metric method that included: cleaning of samples from proteins and lipids (deproteinisation), liquid-liquid extraction of biogenic amines with organic solvents and quantitative determination of biogenic amines level on fluorimetry.

Results. Statistical analysis showed that mean levels of biogenic amines in the lung tissue were: histamine - $171,16 \pm 1,683$ mg/g of dry tissue, serotonin $78,53 \pm 0,873$ mg/g of dry tissue. Since the coefficient of variation is 10%, we investigated the cause of variations in the content of biogenic amines in different parts of lung. For this aim we analyzed the content of free fraction of histamine and serotonin in the right and left lungs. It was proved that the content of biogenic amines in the right and left lungs were not significantly different $P > 0,05$, i.e. the concentration of biogenic amines in lung tissue is independent of the body side. The coefficient of variation, which is 9,2 and 9,4% of histamine content in the right and left lung, and 10,7% and 11,7% for free serotonin respectively, still points to the existence of singularity in the distribution of biogenic amines in lung tissue. Analysis of content of free histamine depending on the part of the lung shows that it is the smallest in the peripheral regions of the lungs - the top and bottom parts - 159.21 mg/g and 166.9 mg/g, and the highest in the middle ones - 187.37 mg/g. The difference is reliable ($P < 0,001$). The content of free serotonin demonstrated a similar trend; concentration in the upper part is $74,16 \pm 1,67$ mg/g, in the middle - $79,47 \pm 1,52$ mg/g, in the lower - $75,06 \pm 1,53$ mg/g. The difference between peripheral and central parts is reliable ($P < 0,05$), and between the top and bottom parts is unreliable ($P > 0,05$). The highest concentration is found in central parts of both lungs. Thus, the content of free fractions of histamine and serotonin in different parts of the lungs has significant fluctuations. At the same time the difference in content of biogenic amines between the symmetric parts of the left and right lungs is insignificant.

Conclusions. The study shows that the content of free fractions of biogenic amines - histamine and serotonin in lung tissue has a mosaic-symmetrical type of distribution. Moreover, the highest level is determined in the central parts, probable due to the specificity of blood supply of these areas of the lung, which appears in more intense blood flow compared to other areas of the lungs. Thus, for quantitative evaluation of biogenic amines level in lung tissue samples should be taken from central part of the lungs.

УДК 616.33+616.34]-001-092"408"

Бабкіна О.П., Стогнієв Ю.О., Гладар В.Ю., Коробко І.С.

ВИЗНАЧЕННЯ ЗМІН ГІСТОЛОГІЧНИХ ПОКАЗНИКІВ ТОВСТОЇ КИШКИ ПРИ МЕХАНІЧНІЙ ТРАВМІ ЗА ВІДСУТНОСТІ АЛКОГОЛЬНОЇ ІНТОКСИКАЦІЇ

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

Луганське обласне бюро судово-медичної експертизи, м. Северодонецьк

В ході роботи вивчався характер, механізм, частота заподіяння та давність виникнення ушкоджень товстої кишки при різноманітних видах механічної травми з метою розробки засобів для покращення діагностики та лікування такого виду травми. Виявлено, що морфологічні особливості ушкоджень товстої кишки дозволяють вирішити питання про те, чи відбувся цей розрив безпосередньо у момент травми, чи він є наслідком некробіотичних змін в області крововиливів, що акумулювались. Отримані результати свідчать про наявність закономірної динаміки змін гістологічних показників у загинувших, які померли внаслідок заподіяних травм, та можливість розробки комплексу критеріїв для оцінки встановлення давності виникнення ушкоджень порожнистих органів черевної порожнини, зокрема товстої кишки.

Ключові слова: ушкодження, товста кишка, механічна травма, гістологічні показники.

Вступ

У зв'язку зі зростанням кількості воєнних конфліктів, антитерористичних операцій та техногенних катастроф, збільшенням кількості транспорту, підвищенням побутового травматизму як у світі, так і на території України, постійно підвищується рівень смертності від травм населення [2, 4, 5]. У загальній структурі смертності травми посідають третє місце, а серед населення віком до 40 років – перше. Незважаючи на те, що потерпілі з механічними ушкодженнями, зокрема, травмами травного тракту, складають 8-10 % від загальної кількості осіб, що поступають на стаціонарне лікування, проблема вивчення ушкоджень травного тракту актуальна, тому що серед різновидів цієї травми спостерігається високий рівень летальності: у випадках ізольованих ушкоджень живота від 5 % до 10 % і 20-30 % при множинних ушкодженнях [3, 6, 7].

Мета роботи

Метою даної роботи було визначення давності виникнення ушкоджень товстої кишки при різноманітних видах механічної травми за комплексом гістологічних та гістохімічних досліджень травмованого органа.

Об'єкт і методи дослідження

Матеріалом дослідження стали акти судово-медичного дослідження трупів і висновки експертів та секційний матеріал - тканини травмованих порожнистих органів черевної порожнини 46 трупів осіб чоловічої (34) та жіночої (12) статі, віком від 20 до 60 років за наявності та відсутності алкоголю в крові, розтин яких проводили в Луганському обласному бюро судово-медичної експертизи протягом 2012-2015 років. При проведенні досліджень використовували: гістологічний метод дослідження, проводили статистичний аналіз отриманих результатів.

Результати досліджень та їх обговорення

Товста кишка починається в правій клубовій ямці, де закінчується клубова кишка. Отвір між клубовою і товстою кишкою оточений слизовою

оболонкою, яка утворює клубово-ободову, або баугінієву заслінку. Вона автоматично закриває вхід у тонку кишку після проштовхування залишків їжі в товсту кишку. Товста кишка має довжину 1,5-2 м і поділяється на три відділи: сліпу, ободову та пряму кишки. Стінка товстої кишки за будовою нагадує стінку тонкої кишки, хоча й має деякі відмінності. Так, поздовжній шар м'язової оболонки товстої кишки не суцільний, а утворює три стрічки: брижову, сальникову та вільну. До брижової стрічки прикріплена брижа, до сальникової - великий сальник, вільна стрічка не зв'язана ні з брижею, ні з сальником. У зв'язку з тим, що стрічки коротші за товсту кишку, вони її ніби збирають у складки, або випини, які ще називають ампулами, або гаустрами. Між випинами є борозни, які на слизовій оболонці утворюють півмісяцеві складки. Зовні на серозній оболонці кишки - вирости, в яких накопичується жир. Слизова оболонка покрита одношаровим циліндричним епітелієм. Кишкових ворсинок і пейєрових бляшок у товстій кишці немає, а є поодинокі лімфатичні вузлики, багато бокалоподібних клітин і трубчастих залоз. Сліпа кишка завдовжки 7-8 см, від неї відходить червоподібний відросток, або апендикс, завдовжки 8-9 см (іноді 18-20 см). Сліпа кишка без брижі, апендикс має власну брижу. Ободова кишка є продовженням сліпої кишки. Вона поділяється на чотири відділи: висхідна, поперечна, низхідна й сигмоподібна. Висхідна ободова кишка завдовжки 14-18 см розміщена в правій частині черевної порожнини, прилягає до задньої черевної стінки та до правої нирки, утворюючи правий згин, переходить у поперечну ободову кишку, довжина якої 25-30 см, і брижею прикріплюється до задньої черевної стінки. Ця кишка розміщена впоперек між печінкою та селезінкою, середня частина її дугоподібно вигинається наперед. Спереду ободова кишка покрита великим сальником. Під нижнім краєм селезінки, спереду лівої нирки, поперечна ободова кишка утворює лівий згин і переходить у низхідну ободову кишку. Низхідна ободова кишка завдовжки 10-12 см, лежить зліва в черевній порожнині, прилягає до задньої черевної стінки.

В ділянці лівої клубової ямки низхідна ободова кишка переходить у сигмоподібну ободову кишку, яка має власну брижу. В сигмоподібній кишці м'язові стрічки дещо розширюються. На рівні III крижового хребця сигмоподібна кишка переходить у пряму кишку, довжина якої 15-20 см. Цією кишкою закінчується травний канал [1].

За нашими даними при торако-абдомінальній травмі з ушкодженням товстої кишки, при гістологічному дослідженні давністю до 1 години з моменту заподіяння травми, у зоні ушкодження виявляються в підслизовому шарі і міжм'язових волокнах незначні крововиливи у вигляді скупчень еритроцитів з чіткими контурами, артерії спазмовані з набухлими стінками, частина судин повнокровна. Підлеглі серозний і м'язовий шари розрихлені за рахунок набряку (рис. 1). Прилегла

брижа товстої кишки представлена шарами рихлої волокнистої тканини, яка інфільтрована еритроцитами з домішкою поодиноких лейкоцитів, судини спазмовані. В термін 2-3 години епітеліоцити слизової оболонки місцями десквамовані. Слизова оболонка з набряклими ворсинками. В осередках крововиливів підслизового шару серед еритроцитів спостерігається невелика кількість лейкоцитів. В судинах лейкостази, лейкодіapedез і дрібні скупчення лейкоцитів навкруги судин. По периферії крововиливів клітинні шари розрихлені, набряклі, судини повнокровні. Серед волокон дрібні скупчення лейкоцитів, лімфоцитів, поодинокі макрофаги, тканинні базофіли. На поверхні серозної оболонки нашарування сторонніх часток чорного кольору (рис. 2).

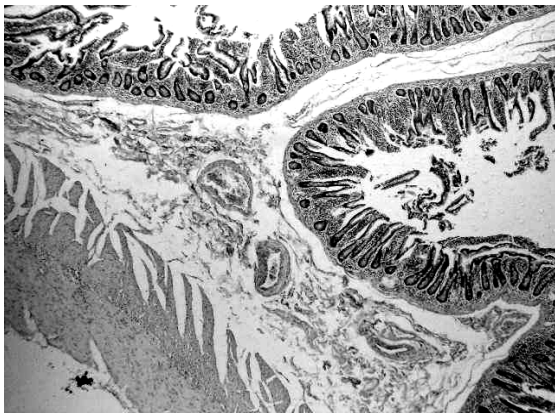


Рис. 1. Дрібно-осередкові крововиливи (1) в підслизовому шарі товстої кишки у жінки, 56 років, яка загинула від механічної травми. Давність травми 1 година. Забарвлення гематоксилін-еозином. Зб.: х. 400.

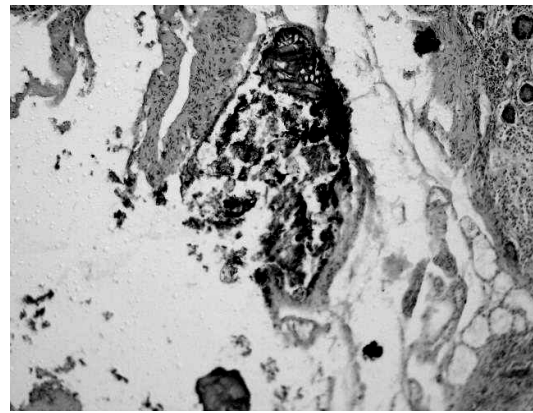


Рис. 2. набряк волокон (1) і сторонніх частин серед волокон серозної оболонки (2) товстої кишки у чоловіка, 20 років, який загинув від механічної травми. Давність травми 2 години. Забарвлення гематоксилін-еозином. Зб.: х. 100.

В термін 4-5 годин після травми більша кількість епітеліоцитів десквамована, з нечіткими контурами ядер, ворсинки слизової оболонки набряклі, інфільтровані лейкоцитами. В підслизовому шарі, в осередках крововиливів еритроцити з нечіткими контурами, домішкою порушених лейкоцитів, по периферії крововиливів в зоні

реактивних змін серед м'язових волокон велика кількість лейкоцитів, лімфоцитів, плазматичних клітин, тучних клітин з дегранульованою цитоплазмою. Серозна оболонка набрякла і помірно інфільтрована лейкоцитами, з нашаруваннями ниток фібрину з домішкою невеликої кількості лейкоцитів (рис. 3).

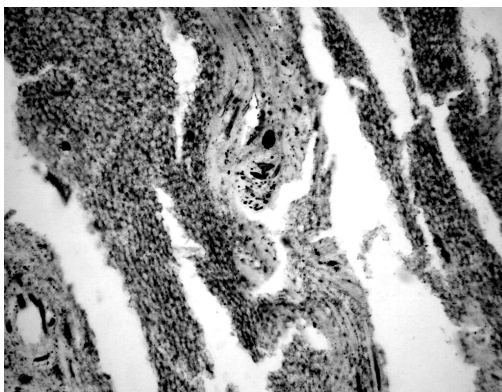


Рис. 3. Наявність тучних клітин (1) в осередку крововиливу товстої кишки чоловіка 39 років, який загинув від механічної травми. Давність травми 5 годин. Забарвлення гематоксилін-еозином. Зб.: х400.

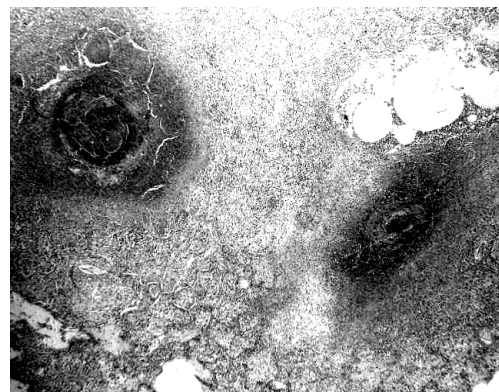


Рис. 4. Інфільтрація лейкоцитами (1) і запальні інфільтрати брижі товстої кишки у жінки, 34 років, яка загинула від механічної травми. Давність травми 5 годин. Забарвлення гематоксилін-еозином. Зб.: х. 400.

Прилегла жирова клітковина інфільтрована лейкоцитами. Навкруги судин широкі запальні інфільтрати (рис. 4). В наступні 6-7 годин в слизовій оболонці практично всі епітеліоцити з нечіткими контурами, десквामовані. В підслизовому шарі в осередках крововиливів більша частина еритроцитів, зокрема, в центрі крововиливів, з нечіткими контурами, домішкою зерен пігменту бурого кольору. По периферії багато пігментних макрофагів, плазмоцидів, порушених лейкоцитів, тучних клітин, які зменшуються в своїй кількості. На серозній оболонці нашарування ниток фібрину, місцями з ознаками організації, лейкоцитів, макрофагів, зокрема, пігментних макрофагів. Прилегла брижа товстої кишки інфільтрована сегментоядерними лейкоцитами, місцями з утворенням мікроабсцесів.

Висновки і перспективи подальших досліджень

Таким чином, в результаті проведених досліджень нами виявлена закономірна динаміка змін гістологічних показників товстої кишки у заггиб-лих, що вказує на можливість розробки комплексу критеріїв для оцінки встановлення давності виникнення ушкоджень травного тракту, зокрема товстої кишки. При встановленні часу заподіяння травми обов'язково слід враховувати зовнішні та внутрішні чинники, які могли спостерігатися у травмованих та померлих при різноманітних видах травм, а саме: наявності захворювань, алкоголю, травматичної хвороби, індивідуальних особливостей організму, обставин та механізму травми, наявності супутніх ушкоджень та локалізацію, характер і обсяг самого ушкодження товстої кишки.

Реферат

ИЗУЧЕНИЕ ИЗМЕНЕНИЙ ГИСТОЛОГИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ТОЛСТОЙ КИШКИ ПРИ МЕХАНИЧЕСКОЙ ТРАВМЕ ПРИ ОТСУТСТВИИ АЛКОГОЛЬНОЙ ИНТОКСИКАЦИИ

Бабкина Е.П., Стогниев Ю.А., Гладар В.Ю., Коробко И.С.

Ключевые слова: повреждения, толстая кишка, механическая травма, гистологические показатели.

В ходе работы изучены характер, частота, механизм и давность образования повреждений толстой кишки при различных видах механической травмы с целью разработки критериев для улучшения диагностики и лечения данного вида повреждений. Установлено, что морфологические особенности повреждений толстой кишки позволяют решить вопрос о том, произошел ли разрыв непосредственно в момент травмы или он является следствием некробиотических изменений в области кровоизлияний. Полученные результаты свидетельствуют о наличии закономерной динамики изменений гистологических показателей у погибших и возможности разработки комплекса критериев для оценки установления давности возникновения повреждений полых органов брюшной полости, в частности толстой кишки.

Summary

THE CHARACTERISTICS OF HISTOLOGICAL CHANGES OF THE COLON OF MECHANICAL TRAUMA IF ABSENTS ALCOHOL INTOXICATION

Babkina O.P., Stogniev J.A., Gladar V.J., Korobko I.S.

Key words: damage, colon, mechanical injury, histological parameters.

Introduction. This research was carried out to exclude or confirm the terms and conditions causing abdominal trauma, especially under mysterious circumstances, especially associated with occurrence of repeated traumas in the region of the small intestine.

Material and methods. Research was based on materials of human cadavers, expert and sectional material (87 males and 33 females, aged 20 to 60 in the presence and absence of alcohol in the blood), the Lugansk and Donetsk regional bureau of forensic examination, 2010-2013. The studies was based on using: histological and histological methods, statistical processing of the data obtained.

Література

1. Анатомія людини в 3-х томах. Том 2 / під ред. В.Г. Ковешнікова. – Луганськ : вид-во «Шико» ТОВ «Віртуальна реальність», 2007. – 259 с.
2. Бушуров С.Г. Морфологические изменения в кишечнике при острой кровопотере : дис. на соискание научной степени канд. мед. наук : спец. 14.03.02 «Патологическая анатомия» / С.Г. Бушуров. – Санкт-Петербург, 2010. – 150 с.
3. Казарян В.М. Дефекты оказания медицинской помощи при закрытой травме живота / В.М. Казарян // Судебно-медицинская экспертиза. – 2008. – № 4. – С. 37-39.
4. Политравма. Руководство для врачей / В 2-х т. Т. 2 / [В.В. Бойко, Замятин П.Н., Кононенко Н.Г. и др.]. – 2-е изд., перераб. и доп. – Х. : Фактор, 2011. – 688 с.
5. Савельев В.С. Руководство по неотложной хирургии органов брюшной полости / В.С. Савельев. – М. : Трида-Х, 2005. – 237 с.
6. Birnes P. Biological factors of post-traumatic stress: neuroendocrine aspects / P. Birnes, M. Escande, P. Gourdy // Encephale. – 2000. – Vol. 26, № 6. – P. 55-61.
7. Brown M.A. Blunt abdominal trauma: Screening US in 2,693 patients / M.A. Brown [et al.] // Radiology. – 2001. – Vol. 218, № 2. – P. 352-358.

References

1. Anatomija ljudini v 3-h tomah. Tom 2 / pid red. V.G. Koveshnikova. – Lugansk: vid-vo «Shiko» TOV «Virtual'na real'nist'», 2007. – 259 s.
2. Bushurov S.G. Morfologicheskie izmeneniya v kishchnike pri ostroj krovopotere : dis. na soiskanie nauchnoj stepeni kand. med. nauk : spec. 14.03.02 «Patologicheskaja anatomija» / S.G. Bushurov. – Sankt-Peterburg, 2010. – 150 s.
3. Kazarjan V.M. Defekty okazaniya medicinskoj pomoshhi pri zakrytoj travme zhivota / V.M. Kazarjan // Sudebno-medicinskaja jekspertiza. – 2008. – № 4. – S. 37-39.
4. Politravma. Rukovodstvo dlja vrachej / V 2-h t. T. 2 / [V.V. Bojko, Zamjatin P.N., Kononenko N.G. i dr.]. – 2-e izd., pererab. i dop. – H. : Faktor, 2011. – 688 s.
5. Savel'ev V.S. Rukovodstvo po neotlozhnoj hirurgii organov brjushnoj polosti / V.S. Savel'ev. – M. : Triada-H, 2005. – 237 s.
6. Birnes P. Biological factors of post-traumatic stress: neuroendocrine aspects / P. Birnes, M. Escande, P. Gourdy // Encephale. – 2000. – Vol. 26, № 6. – P. 55-61.
7. Brown M.A. Blunt abdominal trauma: Screening US in 2,693 patients / M.A. Brown [et al.] // Radiology. – 2001. – Vol. 218, № 2. – P. 352-358.

Results and discussion. According to our data abdominal trauma with damaged colon demonstrated, the following histological findings in a 1 hour since the trauma as small hemorrhages in the form of clusters of red blood cells with indistinct contours, spasmodic arteries with walls of blood vessels full-blooded. The adjacent mesentery of the colon presented loose fibrous tissue infiltrated with erythrocytes mixed with rare leukocytes, spasmodic vessel. In 2-3 hours the mucous membrane became swollen. In foci of hemorrhagic submucosal layer there was a large number of white blood cells. On the periphery of the cell layers we observed bleeding, swollen, plethoric vessels, leukocytes, lymphocytes, macrophages, mast cells. On the surface layers of the serous membrane foreign particles were black. In the period 4-5 hours after injury a number of epithelial cells became increased, with fuzzy contours of nuclei, mucosa swollen, infiltrated leukocytes. Serous membrane became swollen and moderately infiltrated with leukocytes. Around extensive vascular inflammatory infiltrates were observed. In the next 6-7 hours the mucosa was almost of all epithelial cells with indistinct contours. In the submucosal layer there are signs of the hemorrhage, red blood cells, particularly in the center of hemorrhage, with fuzzy contours, and mixed grain brown pigment. On the periphery there were many pigmented macrophages. Thus, as a result of the research we found regular histological changes may indicate causes of injury, possibility to develop a set of criteria for assessing the occurrence of damage limitation in gastrointestinal tract.

УДК 616.831-005-599.323

Березнякова А.І., Жемела О.Д., Черемісіна В.Ф.

СТАН АНТИОКСИДАНТНОГО ГОМЕОСТАЗУ У ЩУРІВ З АЛЕРГІЧНИМ ДЕРМАТИТОМ

Національний фармацевтичний університет, м. Харків

В роботі представлено вивчення стану антиоксидантного гомеостазу у щурів з алергічним дерматитом. Показано, що при алергічному дерматиті у щурів виявлена глибока перебудова окиснювального антиоксидантного гомеостазу: знижується рівень неферментативного антиоксидантного гомеостазу. Зміни гомеостазу необхідно розглядати як захисно-приспосувальну реакцію організму в умовах формування структурно-метаболічних механізмів розвитку алергічного дерматиту у щурів. 0,5% димецинова мазь на тлі експериментального алергічного дерматиту проявляє антиоксидантні властивості, сприяє нормалізації показників антиоксидантної системи, відновленню оптимальної активності ферментів протирадикального захисту. Порушення регуляції внутрішньоклітинного редокс-статусу з боку антиоксидантної системи, в яку входять СОД, каталаза, може розглядатися як один із ключових факторів патогенезу алергічних захворювань.

Ключові слова: супероксиддисмутаза (СОД), каталаза (КАТ), церулоплазмін (ЦП), вітаміни, SH-групи, 0,5 % димецинова мазь.

Вступ

Головними ферментами антирадикального захисту клітинних структур, як відомо, є супероксиддисмутаза (СОД), церулоплазмін, пероксидаза, глутатіонпероксидаза, каталаза [4, 6, 7]. Вони здатні вступати у реакції з активними формами кисню та утворювати молекулярні або радикальні продукти з меншою реакційною здатністю. Необхідно відмітити високу сумісну взаємодію ферментів антирадикального захисту (СОД, каталаза, церулоплазмін), яка спрямована на забезпечення структурно-метаболічного гомеостазу [8, 9, 11, 12, 13].

Мета роботи

Вивчити зміни показників неферментативного та ферментативного антиоксидантного гомеостазу у щурів з алергічним дерматитом.

Об'єкт і методи дослідження

Експерименти проведені на 30 нелінійних щурах-самцях, масою 180,0–220,0 г, які були розподілені на 3 групи: 1 група – інтактні (умовно здорові тварини); 2 група – тварини з алергічним дерматитом; 3 група – щури з алергічним дерматитом, яких лікували 0,5% димециновою маз-

зю. Алергічний дерматит (АД) викликали за методом П.М. Залкан та О.А. Ієвлевої [5] 2,4-динітрохлорбензолом (ДНХБ). 3 краплі 5% розчину ДНХБ одноразово у вигляді аплікації наносили на ділянку сенсibiliзації (поверхня спини) з додатковим нанесенням на 7 інших ділянок шкіри по 1 краплі 1% розчину. На 7 добу розвивалась запальна реакція з тотальним некрозом епідермісу та утворенням великих субепідермальних пухирців. Вміст SH-груп визначали за методом Верьовкіної І. В. [3] та Ellman G. L. [16], глутатіону за методом Мальцева Г. Ю. [10], вітамінів С, А, Е за методом Асатіані В.С. [2]; Архіпової О. Г., Шицької Н. Н., Семенової Л. С. [1]. Для визначення активності СОД був обраний ксантин-ксантиназний метод з використанням цитохрома с [13]. Активність каталази оцінювали за зменшенням вмісту перекису водню в інкубаційному середовищі, оскільки каталаза розщеплює перекис водню [8]; визначали спектрофотометрично. Визначення церулоплазміну в плазмі крові здійснювали за методом [6, 11].

Утримання тварин та експерименти проводилися відповідно до положень «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментів та інших нау-

кових цілей» (Страсбург, 2005), «Загальних етичних принципів експериментів на тваринах», ухвалених П'ятим національним конгресом з біоетики (Київ, 2013).

Статистичну обробку результатів проводили з використанням критеріїв Фішера-Стьюдента [14]. Рівень достовірності прийнято при $p < 0,05$.

Результати дослідження та їх обговорення

При вивченні стану неферментативної антиокиснювальної системи встановлено зниження вмісту в сироватці крові щурів з алергічним дерматитом SH-груп в 1,58 рази, глутатіону – в 1,92 рази, гаптоглобін – в 1,78 рази, вітамінів С, А та Е – відповідно в 2,16; 1,49 і 1,75 рази в порівнянні з показниками інтактних тварин (табл. 1).

Таблиця 1

Стан неферментативного антиоксидантного гомеостазу у щурів з алергічним дерматитом ($M \pm m$)

Показники	Дослідні групи	
	Інтактні щури (контроль)	Щури з алергічним дерматитом
SH-групи, мг%, кров	69,9 ± 4,2	43,6 ± 3,7*
Глутатіон, мг%, кров	13,8 ± 0,9	7,2 ± 0,54*
Гаптоглобін, г/л, сироватка крові	2,43 ± 0,14	1,4 ± 0,22*
Вітамін С, мкмоль/л, сироватка крові	75,5 ± 5,4	35,0 ± 2,2*
Вітамін А, мкг/100 мл, сироватка крові	47,4 ± 2,7	31,8 ± 3,14*
Вітамін Е, мкмоль/л, сироватка крові	32,7 ± 2,3	18,4 ± 1,3*

Примітка: * $p \leq 0,05$ відносно показників контролю.

Аналіз антиокиснювального гомеостазу достовірно виявив, що в патогенезі алергічного дерматиту виключно важливу роль грають ВРП і ПОЛ з перевагою окиснювального метаболізму, що потребує підвищеного рівня використання неферментативних окиснювачів. Активація ферментів антиоксидантної системи та зниження в сироватці крові концентрації неферментативних антиокиснювачів можуть бути пояснені підвищенням рівня їх необхідності органами і тканинами в патогенезі алергічного дерматиту.

Активність СОД «на піку» розвитку алергічного дерматиту (7-а доба експерименту) зменшувалась у 2 рази в порівнянні з інтактним контролем (табл. 2.). В подальшому показник зменшувався до 14-ї доби включно, а на 21-щу добу відновлювався, проте контрольних значень не досягав. Спостерігалось також зниження активності каталази в аналогічні терміни. Вміст ЦП в крові щурів з алергічним дерматитом до лікування збільшився, що, певно, пов'язано з порушенням проникності клітинних мембран і корелює з важ-

кістю патологічного процесу як маркер гострої фази. Отримані результати свідчать про те, що розвиток гострої фази алергічного дерматиту зумовлює одночасне підвищення показників активності одних факторів антиоксидантного захисту, а саме ЦП, та зниження інших – СОД, каталази, що вказує на напруженість та розбалансованість АО захисту і є показником дезадаптації компенсаторних механізмів.

Нанесення на шкіру 0,5% димединової мазі здоровим щурам (інтактний контроль) не змінювало досліджувані показники (табл. 3).

У щурів з алергічним дерматитом, яким нанесли 0,5% димединову мазь, показники нормалізувались швидкими темпами. 0,5% димединова мазь на основі димебона справляє активуючий вплив на ферменти АО захисту (СОД, каталаза) і зумовлює зниження активності церулоплазміну. Зниження АО забезпеченості можна розглядати як виснаження АО систем в гострому періоді алергічного дерматиту.

Таблиця 2

Динаміка показників антиоксидантного захисту у щурів з алергічним дерматитом без лікування

Термін дослідження, доба	Супероксиддисмутаза, умов. од.	Каталаза, мкат/мл	Церулоплазмін, мг/л
	Контроль		
	2,42±0,25	4,20±0,5	101,3±9,3
1	1,21±0,22*	4,00±0,2*	104,2±9,0*
7	1,18±0,18*	3,98±0,4	106,2±8,9*
14	1,10±0,16*	3,76±0,2*	109,1±8,9*
21	2,38±0,20	3,81±0,3*	109,8±7,8*

Примітка: * - $p \leq 0,05$ відносно контролю, $n=10$.

Таблиця 3

Показники антиоксидантного захисту організму щурів з алергічним дерматитом при лікуванні 0,5 % димединовою маззю

Термін дослідження, доба	Супероксиддисмутаза, умов. од.	Каталаза, мкат/мл	Церулоплазмін, мг/л
	Контроль		
	2,42±0,25	4,20±0,50	101,3±9,3
1	2,98±0,22	4,19±0,48	99,2±9,1
7	3,20±0,20	4,16±0,42	96,1±8,9
14	3,88±0,18	4,18±0,38	96,0±8,8
21	4,42±0,16*	4,17±0,36	94,0±8,6*

Примітка: * - $p \leq 0,05$ відносно контролю, $n=10$.

Як відомо, у багатьох випадках першопричиною розвитку патологічного процесу в клітинах, тканинах і організмі в цілому є активація процесу вільнорадикального окиснення ліпідів у біологічних мембранах. Ініціаторами надмірної активації ВРО ліпідів можуть бути такі процеси і фактори, як гіпоксія, запалення, інфекція, імунологічне пошкодження мембран, недосконалість протіоксидантного захисту [15, 16, 17]. Одним із основних засобів протидії цим явищам є ендogenousні речовини – антиоксиданти, які підтримують на не-

обхідному рівні активність антиоксидантної системи. Ця система контролює рівень вільнорадикальних реакцій окиснення і запобігає накопиченню в організмі їх токсичних продуктів. Тому стан АОС необхідно знати на етапах діагностики та прогнозування перебігу патології в організмі, зокрема алергічних захворювань.

До першої лінії захисту від активних радикалів кисню належать антиоксидантні ферменти – СОД та каталаза, які містяться та співдружно функціонують у клітинних мембранах (табл. 4)

Таблиця 4

Показники перекисного окиснення ліпідів і антиоксидантної системи в сироватці крові після моделювання гострого алергічного дерматиту у щурів (M ± m)

Показники	Дослідні групи		
	Інтактні щури	Алергічний дерматит без лікування (контроль)	Щури з алергічним дерматитом
Церулоплазмін, мг%	28,0 ± 2,0	55,0 ± 4,4*	35,0 ± 2,9**
Каталаза, мкат/л	0,57 ± 0,05	0,30 ± 0,02	0,48 ± 0,30**
МДА, кмоль/л	1,00 ± 0,07	2,50 ± 0,10*	1,10 ± 0,08**
АІП	0,57 ± 0,03	0,12 ± 0,02	0,43 ± 0,05**

Примітка: * - $p < 0,05$ по відношенню до інтактного контролю; ** - $p < 0,05$ по відношенню до дерматиту без лікування.

Роль каталази в обмеженні концентрації перекису водню при патологічних станах полягає в тому, що каталаза руйнує інгібітор СОД – перекис водню, підтримуючи тим самим активність СОД на постійному рівні. Таким чином, робота цих двох ферментів синхронізується в оптимальному режимі, що призводить до стійкого захисту ефекту (табл. 5).

Тобто, 0,5% диметинова мазь зменшує інтенсивність процесів ПОЛ і рівень вільних радикалів, які у великій кількості починають утворюватися при ранових ушкодженнях, опіках та запальних процесах, що в підсумку приводить до усунення загрози для клітин з боку вільних радикалів і сприяє стабілізації клітинних мембран.

Таблиця 5

Показники ПОЛ і АОС в гомогенаті тканин шкіри у щурів при лікуванні алергічного дерматиту (M ± m)

Показники	Дослідні групи		
	Інтактні щури	Алергічний дерматит без лікування (контроль)	Щури з алергічним дерматитом
Дієнові кон'югати, умов.од.	0,19 ± 0,01	0,26 ± 0,01*	0,19 ± 0,01**
ТБК-Р, кмоль/г тканини	19,38 ± 5,43	29,46 ± 5,48	21,48 ± 3,92**
СОД, од. акт./мг білка	1,93 ± 0,17	1,05 ± 0,13*	1,53 ± 0,14**
Каталаза, од. акт./мг білка	0,34 ± 0,02	0,26 ± 0,01*	0,33 ± 0,02**

Примітка: * - $p < 0,05$ по відношенню до інтактного контролю; ** - $p < 0,05$ по відношенню до дерматиту без лікування.

Результати дослідження дозволяють зробити висновок про те, що 0,5% диметинова мазь є ефективним засобом при лікуванні алергічного дерматиту. Особливістю АО ефекту 0,5% диметинової мазі є її здатність гальмувати утворення вільних радикалів у тварин з дерматитом, стабілізувати мембранний апарат клітин, а також зменшувати дисбаланс між про- і антиоксидантними системами.

Висновки

1. При алергічному дерматиті у щурів виявлена глибока перебудова окиснювального антиоксидантного гомеостазу, при якому знижується рівень неферментативного антиоксидантного гомеостазу.

2. Зміни гомеостазу необхідно розглядати як захисно-приспосувальну реакцію організму в умовах формування структурно-метаболических механізмів розвитку алергічного дерматиту у щурів.

3. 0,5% диметинова мазь на тлі експериментального алергічного дерматиту проявляє антиоксидантні властивості, сприяє нормалізації по-

казників антиоксидантної системи, відновленню оптимальної активності ферментів протирадикального захисту.

4. Порушення регуляції внутрішньоклітинного редокс-статусу з боку АОС, в яку входять СОД, каталаза, може розглядатися як один із ключових факторів патогенезу алергічних захворювань.

Література

- Архипова О. Г. Определение гемоглобина в сыворотке крови. Методы исследования в профпатологии / О. Г. Архипова, Н. Н. Шицкая, Л. С. Семенова. – М.: Медицина, 1988. – С. 15–17.
- Асатиани В. С. Ферментные методы анализа / В. С. Асатиани. – М.: Наука, 1969. – 560 с.
- Веровкина И. В. Колориметрический метод определения SH-группы / И. В. Веровкина, Л. Г. Точилкина, Н. А. Попова // Современные методы в биохимии. – М.: Медицина, 1977. – С. 18–22.
- Дранник Г. М. Клиническая иммунология и аллергология: пособие для студентов, врачей-интернов, иммунологов, аллерголов, врачей лечебного профиля всех специальностей / Г. М. Дранник. – К.: Полиграф. плюс, 2010. – 552 с.
- Залкан П. М. Влияние синтетических моющих средств на реактивность кожи морских свинок / П. М. Залкан, Е. А. Ивлева // Актуальные вопросы профессиональной дерматологии. – М., 1965. – С. 106–112.
- Камышников В. С. Справочник по клинико-биохимическим исследованиям и лабораторной диагностике / В. С. Камышников. – М.: МЕДпресс-информ, 2009. – 920 с.

7. Колишецька М. А. Характеристика рівня каталаз в бронхах за умов розвитку експериментальної бронхіальної астми / М. А. Колишецька // Матеріали наукового товариства патофізіологів України. – 23 – 25 вересня 2014 р., м. Вінниця. – С. 33.
8. Королюк М. А. Метод определения активности каталазы / М. А. Королюк, Л. И. Иванова, И. Г. Майорова // Лабораторное дело. – 1988. – № 1. – С. 16–19.
9. Лившиц В. М. Биохимические анализы в клинике : справ. / В. М. Лившиц, В. И. Сидельникова. – 3-е изд. – М. : Мед. информ. агентство, 2011. – 327 с.
10. Мальцев Г. Ю. Методы определения содержания глутатиона и активности глутатионпероксидазы в эритроцитах / Г. Ю. Мальцев, Н. В. Тышко // Гигиена и санитария. – 2002. – № 2. – С. 69–72.
11. Меньшиков В. В. Лабораторные исследования в клинике : справ. / В. В. Меньшиков. – М. : Медицина, 2010. – 396 с.
12. Пиндус В. Б. Активність каталази в міокарді в умовах експериментального алергічного альвеоліту / В. Б. Пиндус // Матеріали наукового товариства патофізіологів України. – 23 – 25 вересня 2014 р., м. Вінниця. – С. 79.
13. Ференц Н. М. Особливості активності супероксиддисмутаз в печінці у динаміці формування експериментальної пневмонії / Н. М. Ференц // Матеріали наукового товариства патофізіологів України. – 23 – 25 вересня 2014 р., м. Вінниця. – С. 107.
14. Юнкеров В. И. Математико-статистическая обработка данных медицинских исследований / В. И. Юнкеров, С. Т. Григорьев. – СПб. : ВМедА, 2005. – 292 с.
15. Baraboi V. A. Oxidation-antioxidant homeostasis in normal and pathological conditions / V. A. Baraboi, D. A. Suthovoy // Chernobylinterform. – 1997, part. 1. – 205 p.
16. Ellman G. L. Tussue sulfhydryl groups // Arch. Bioch. Biophys. – 1959. – Vol. 82, № 12. – P. 70–77.
17. Ray G. Lipid peroxidation, free radical production and antioxidant status in breast cancer / G. Ray, S. Batra, N. K. Shukla // Breast Cancer Res. Treatm. – 2009. – Vol. 59, № 2. – P. 163–170.
4. Drannik G. M. Klinicheskaja immunologija i alergologija : posobie dlja studentov, vrachej-internov, immunologov, allergolov, vrachej lechebnogo profija vseh special'nostej / G. M. Drannik. – K. : Poligraf. pljus, 2010. – 552 s.
5. Zalkan P. M. Vlijanie sinteticheskikh mozhshhix sredstv na reaktivnost' kozhi morskih svinok / P. M. Zalkan, E. A. Ilevleva // Aktual'nye voprosy professional'noj dermatologii. – M., 1965. – S. 106–112.
6. Kamyshnikov V. S. Spravochnik po kliniko-biohimicheskim issledovanijam i laboratornoj diagnostike / V. S. Kamyshnikov. – M. : MEDpress-inform, 2009. – 920 s.
7. Kolishec'ka M. A. Harkteristika rivnja katalaz v bronhah za umov rozvitku eksperimental'noi bronhial'noi astmi / M. A. Kolishec'ka // Materiali naukovogo tovaristva patofiziologiv Ukraini. – 23 – 25 veresnja 2014 r., m. Vinnicja. – S. 33.
8. Koroljuk M. A. Metod opredelenija aktivnosti katalazy / M. A. Koroljuk, L. I. Ivanova, I. G. Majorova // Laboratornoe delo. – 1988. – № 1. – S. 16–19.
9. Livshic V. M. Biohimicheskie analizy v klinike : sprav. / V. M. Livshic, V. I. Sidel'nikova. – 3-e izd. – M. : Med. inform. agentstvo, 2011. – 327 s.
10. Mal'cev G. Ju. Metody opredelenija sodержanija glutatona i aktivnosti glutatjonperoksidazy v jerytrocitah / G. Ju. Mal'cev, N. V. Tyshko // Gijena i sanitarija. – 2002. – № 2. – S. 69–72.
11. Men'shikov V. V. Laboratornye issledovanija v klinike : sprav. / V. V. Men'shikov. – M. : Medicina, 2010. – 396 s.
12. Pindus V. B. Aktivnist' katalazi v miokardi v umovah eksperimental'nogo alergichnogo al'veolitu / V. B. Pindus // Materiali naukovogo tovaristva patofiziologiv Ukraini. – 23 – 25 veresnja 2014 r., m. Vinnicja. – S. 79.
13. Ferenc N. M. Osoblivostii aktivnosti superoksiddismutazi v pechinci u dinamici formuvannja eksperimental'noi pnevmonii / N. M. Ferenc // Materiali naukovogo tovaristva patofiziologiv Ukraini. – 23 – 25 veresnja 2014 r., m. Vinnicja. – S. 107.
14. Junkerov V. I. Matematiko-statichsticheskaja obrabotka dannyh medicinskih issledovanij / V. I. Junkerov, S. T. Grigor'ev. – SPb. : VMedA, 2005. – 292 s.
15. Baraboi V. A. Oxidation-antioxidant homeostasis in normal and pathological conditions / V. A. Baraboi, D. A. Suthovoy // Chernobylinterform. – 1997, part. 1. – 205 p.
16. Ellman G. L. Tussue sulfhydryl groups // Arch. Bioch. Biophys. – 1959. – Vol. 82, № 12. – P. 70–77.
17. Ray G. Lipid peroxidation, free radial production and antioxidant status in breast cancer / G. Ray, S. Batra, N. K. Shukla // Breast Cancer Res. Treatm. – 2009. – Vol. 59, № 2. – P. 163–170.

References

1. Arhipova O. G. Opredelenie gemoglobina v syvorotke krovi. Metody issledovanija v propatologii / O. G. Arhipova, N. N. Shickaja, L. S. Semenova. – M. : Medicina, 1988. – S. 15–17.
2. Asatiani V. S. Fermentnye metody analiza / V. S. Asatiani. – M. : Nauka, 1969. – 560 s.
3. Verevkina I. V. Kolorimetriceskij metod opredelenija SH-gruppy / I. V. Verevkina, L. G. Tochilkina, N. A. Popova // Sovremennye metody v biohimii. – M. : Medicina, 1977. – S. 18–22.

Реферат

СОСТОЯНИЕ АНТИОКСИДАНТНОГО ГОМЕОСТАЗА У КРЫС С АЛЛЕРГИЧЕСКИМ ДЕРМАТИТОМ

Березнякова А.И., Жемела О.Д., Черемисина В.Ф.

Ключевые слова: супероксиддисмутаза (СОД), каталаза (КАТ), церулоплазмин (ЦП), витамины, SH-группы, 0,5 % димециновая мазь.

В работе представлено изучение состояния неферментативного и ферментативного антиоксидантного гомеостаза у крыс с аллергическим дерматитом. Показано, что при аллергическом дерматите у крыс выявлена глубокая перестройка окислительного антиоксидантного гомеостаза: снижается уровень неферментативного антиоксидантного гомеостаза. Изменения гомеостаза необходимо рассматривать как защитно-приспособительную реакцию организма в условиях формирования структурно-метаболических механизмов развития аллергического дерматита у крыс. 0,5% димециновая мазь на фоне экспериментального аллергического дерматита проявляет антиоксидантные свойства, способствует нормализации показателей антиоксидантной системы, восстановлению оптимальной активности ферментов антирадикальной защиты. Нарушение регуляции внутриклеточного редокс-статуса со стороны антиоксидантной системы, в которую входят СОД, каталаза, может рассматриваться как один из ключевых факторов патогенеза аллергических заболеваний.

Summary

CONDITION OF ANTIOXIDANT HOMEOSTASIS IN RATS WITH ALLERGIC DERMATITIS

Bereznyakova A.I., Zhemela O. D., Cheremisina V. F.

Key words: superoxide dismutase (SOD), catalase (CAT), ceruloplasmin (CP), vitamins, SH-groups, 0,5 % dimecynic ointment.

The article presents the study of the status of non-enzymatic and enzymatic antioxidant homeostasis in rats with allergic dermatitis. It has been shown that rats with allergic dermatitis showed deep remodelling of oxidative antioxidant homeostasis by reduced levels of non-enzymatic antioxidant homeostasis. Changes of homeostasis should be considered as protective and adaptive body reaction in response to the formation of structural and metabolic mechanisms of atopic dermatitis. 0.5% dimecynic ointment applied in cases of modelled allergic dermatitis demonstrates marked antioxidant properties, promotes the normalization of antioxidant system, restoration of optimal enzyme activity and antiradical protection. Dysregulation of intracellular redox status by antioxidant system, which includes SOD, catalase, can be considered as one of the key factors in the pathogenesis of allergic diseases.

УДК 612.126.015.3:611.018.54:616.155.194]-092.9

Бурега І. Ю.

ОСОБЛИВОСТІ ЗМІН ПОКАЗНИКІВ МЕТАБОЛІЗМУ ЗАЛІЗА КРОВІ ЩУРІВ ПІСЛЯ ВВЕДЕННЯ СИРОВАТКИ КРОВІ, ОТРИМАНОЇ ЗА УМОВ МОДЕЛЮВАННЯ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЇ ГЕМОЛІТИЧНОЇ АНЕМІЇ

Запорізький державний медичний університет

Метою роботи було встановити особливості змін показників метаболізму заліза крові щурів після введення сироватки крові, отриманої за умов моделювання експериментальної гемолітичної анемії. Після введення тваринам експериментальної групи P2 сироватки крові, отриманої від тварин експериментальної групи P1, сироватка яких не містить гормону еритропоєтину (період напіввиведення еритропоєтину становить 1,5-2 години), на фоні незмінної кількості ретикулоцитів, було виявлено достовірний приріст вмісту сироваткового заліза, загальної залізозв'язуючої здатності сироватки крові (ЗЗЗЗ), ненасиченої залізозв'язуючої здатності сироватки крові (НЗЗЗ) та відсотка насичення трансферину з 1-ї до 3-ї доби після введення. З 3-ї до 5-ї доби спостерігалась тенденція до зниження показників загального заліза, ЗЗЗЗ, НЗЗЗ та відсотку насичення трансферину. Після аналізу отриманих даних, з високою долею вірогідності, можна припустити, що в сироватці тварин, яким було введено сироватку групи зі змодельованою гемолітичною анемією, присутній тонкий гуморальний фактор опосередкованої дії, що впливає на систему транспорту заліза крові та не впливає на активність еритропоєзу.

Ключові слова: фенілгідазин, анемія, кров, залізо, щури.

Робота є фрагментом НДР кафедри нормальної фізіології Запорізького державного медичного університету «Дослідження механізмів метаболізму заліза в умовах стимуляції і пригнічення еритропоєзу», № держ. реєстрації 0107U005121(2012-2017р.р.).

Вступ

В останнє десятиріччя однією з проблем сучасної медицини стала велика поширеність гострих гемолітичних станів, що діагностуються як гемолітичні анемії [3]. Гемолітичні анемії – це група захворювань, що характеризуються патологічно інтенсивним руйнуванням еритроцитів, підвищенням утворенням продуктів їх розпаду, а також реактивним посиленням еритропоєзу [5]. Однією з проблем сучасної гематології стала велика поширеність вроджених та набутих гемолітичних станів, що виникають при гострих інфекційних захворюваннях, порушенні протоколу переливання крові [4], розвитку аутоімунної реакції організму на введення деяких антитіл, збільшенні використання пестицидів, барвників, речовин та отрут рослинного або штучного походження [7], до складу яких входять високо реакційні гідазини [2, 9]. Незважаючи на існуюче різноманіття препаратів, протоколів лікування та корекції станів викликаних гемолізом, корекція метаболізму заліза не завжди залежить від аліментарної складової. Існує багато факторів, що впливають на обмін, транспорт і заповнення необхідної кількості заліза для насичення еритроцитів і, відповідно, забезпечення основної функції крові - газообміну. Це система гепсидина [8], кейлон-антікейлоновий фактор [1], вплив еритроферону [6]. В експерименті нами було вивчено вплив тонких гуморальних факторів метаболізму заліза в сироватці крові отриманої після моделювання фенілгідазинової анемії.

Мета дослідження

Встановити особливості змін показників метаболізму заліза крові щурів після введення сироватки крові отриманої за умов моделювання експериментальної гемолітичної анемії.

Об'єкт і методи дослідження

Дослідження проводились на білих лабораторних щурах-самцях. Щури були розділені на 5 груп: 1 група – інтактні щури (І); 2 група – щури - донори сироватки крові (Д), яким введено одноразово 2% розчин солянокислого фенілгідазину (ФГ) у дозі 150мг/кг внутрішньоочеревинно; 3 група – щури – реципієнти 1 сироватки крові (Р1), яким внутрішньом'язово введено 2 мл сироватки крові тварин 2-ої групи; 4 група – щури – реципієнти 2 сироватки крові (Р2), яким внутрішньом'язово введено 2 мл сироватки крові тварин 3-ої групи; 5 група – контрольна (К), тваринам якої вводили еквівалентну кількість фізіологічного розчину. Забій та забір матеріалу у тварин 2-ої експериментальної групи здійснювався на 3-тю та 21-шу добу, тварин 3-ої експериментальної групи на 1-шу добу, у 4-ої та 5-ої експериментальних груп на 1-шу, 3-тю, 5-ту добу після інекції. Утримання тварин та експерименти проводилися відповідно до положень «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментів та інших наукових цілей» (Страсбург, 2005), «Загальних етичних принципів експериментів на тваринах», ухвалених П'ятим національним конгресом з біоетики (Київ, 2013).

У тварин всіх піддослідних груп вивчали наступні показники: кількість ретикулоцитів (‰) стандартний набір РетикулоФарб «Филисит» (Україна), кількість еритроцитів ($\times 10^{12}/л$), гемоглобіну (г/л), гематокрит (%) визначали за допомогою гематологічного аналізатору MYTHIC 18 (Франція), сироваткове залізо (мкмоль/л) визначалось з використанням набору Залізо Prestige 24i «CORMEY» (Польща), загальну залізозв'язуючу здатність сироватки крові (мкмоль/л)

(3333), ненасичену залізов'язуючу здатність сироватки крові (мкмоль/л) (Н333), відсоток насичення трансферину (%) визначали за допомогою набору Залізов'язуюча здатність Prestige 24i "CORMEY" (Польща) на автоматичному біохімічному аналізаторі PRESTIGE 24i (Японія) на базі клінічної діагностичної лабораторії ННМЦ «Університетська клініка» Запорізького державного медичного університету.

Статистичне опрацювання отриманих результатів проводилося з використанням методів варіаційної статистики і оцінкою вірогідності відмінностей за критерієм Стьюдента-Фішера та використанням програми STATISTICA for Windows 6.1 (StatSoft Inc., США, № ліцензії AXXR712D833214FAN5). Результати вважали достовірними при $p < 0,05$.

Результати досліджень та їх обговорення

У щурів інтактної групи показники, які досліджуються, складали: ретикулоцити - $18,2 \pm 0,7\%$, еритроцити $7,74 \pm 0,4 \times 10^{12}/л$, гемоглобін - $156,1 \pm 8,7 г/л$, гематокрит - $43,2 \pm 0,8\%$, сироваткове залізо - $32,4 \pm 0,9 мкмоль/л$, загальна залізов'язуюча здатність сироватки крові - $47,6 \pm 1 мкмоль/л$, ненасичена залізов'язуюча

здатність сироватки крові - $15,2 \pm 0,8 мкмоль/л$, насичення трансферину - $68,8 \pm 2,6\%$.

На 3-тю добу після введення $150 мг/кг$ фізіологічного розчину щурам групи К кількість ретикулоцитів, еритроцитів, гемоглобіну, гематокриту, сироваткового заліза, 3333, Н333 та насичення трансферину достовірно не відрізняється від показників тварин інтактної групи та групи К на 21-шу добу (табл. 1), тому надалі порівнюватись між собою не будуть та по тексту ці терміни вживатимуться як синоніми. Після введення $150 мг/кг$ 2% солянокислого ФГ тваринам групи Д, на 3-тю добу спостерігається збільшення кількості ретикулоцитів до $49,2 \pm 1\%$ відносно $18,2 \pm 0,7$ в інтактній групі. Достовірно зменшується кількість еритроцитів до $2,81 \pm 0,5 \times 10^{12}/л$ в порівнянні $7,74 \pm 0,4 \times 10^{12}/л$, ($p < 0,05$), майже втричі менший показник гемоглобіну відносно групи І ($156,1 \pm 8,7 г/л$ та $48,7 \pm 6,2 г/л$ відповідно). До $17,4 \pm 0,6\%$ зменшується гематокрит відносно $43,5 \pm 0,7\%$ інтактної групи. Проте, по відношенню до групи контролю, вміст сироваткового заліза та загальної залізов'язуючої здатності сироватки крові вірогідно збільшується ($48,5 \pm 1,1 мкмоль/л$ та $78,6 \pm 1,6 мкмоль/л$, відповідно).

Таблиця 1
Показники периферійної крові та залізотранспортної функції сироватки крові щурів (донори) ($n=10^*$, $n=6$)

	інтактна	контрольна		експериментальна	
		3 доба	21 доба	3 доба	21 доба
Ретикулоцити (%)	$18,2 \pm 0,7$	$18,1 \pm 0,6$	$18,3 \pm 0,8$	$49,2 \pm 1^*$	$18,7 \pm 0,8\#$
Еритроцити ($\times 10^{12}/л$)	$7,74 \pm 0,4$	$7,81 \pm 0,6$	$7,76 \pm 0,3$	$2,81 \pm 0,5^*$	$7,72 \pm 0,6\#$
Гемоглобін (г/л)	$156,1 \pm 8,7$	$156,2 \pm 8,9$	$156,7 \pm 8,7$	$48,7 \pm 6,2^*$	$156,7 \pm 8,5\#$
Гематокрит (%)	$43,2 \pm 0,8$	$43,3 \pm 0,7$	$42,8 \pm 0,9$	$17,4 \pm 0,6^*$	$43,5 \pm 0,7\#$
Залізо (мкмоль/л)	$32,4 \pm 0,9$	$33,7 \pm 0,6$	$32,5 \pm 0,7$	$48,5 \pm 1,1^*$	$33,2 \pm 0,9\#$
3333 (мкмоль/л)	$47,6 \pm 1$	$47,3 \pm 0,7$	$47,7 \pm 0,9$	$78,6 \pm 1,6^*$	$47,1 \pm 1,9\#$
Н333 (мкмоль/л)	$15,2 \pm 0,8$	$15,3 \pm 0,6$	$15,5 \pm 0,8$	$29,3 \pm 1,2^*$	$15,4 \pm 1,1\#$
Насичення трансферину (%)	$68,6 \pm 2,6$	$67,9 \pm 2,3$	$68,4 \pm 2,4$	$63,4 \pm 2,6^*$	$67,9 \pm 2,5\#$

Примітка: * - результат достовірний при порівнянні з інтактною групою ($p < 0,05$);

- результат достовірний при порівнянні з попереднім терміном спостереження ($p < 0,05$); • - для інтактної групи.

Вдвічі ($29,3 \pm 1,2 мкмоль/л$) збільшується ненасичена залізов'язуюча здатність сироватки крові по відношенню до групи І, де вона становить $15,2 \pm 0,8 мкмоль/л$. Відсоток насичення трансферину складає $63,4 \pm 2,6\%$ та достовірно не відрізняється від показника інтактної групи ($68,6 \pm 2,6\%$).

На 21-шу добу експерименту всі показники експериментальної групи Д при порівнянні їх з інтактною та контрольною групами повертають-

ся до меж фізіологічної норми (табл. 1).

Протягом всього експерименту досліджувані показники у щурів контрольної групи, а саме, кількість ретикулоцитів, еритроцитів, гемоглобіну, гематокриту, сироваткового заліза, 3333, Н333 та відсоток насичення трансферину достовірно не відрізняється від показників тварин інтактної групи (табл. 2), тому надалі по тексту порівнюватись між собою не будуть та вживатимуться як синоніми.

Таблиця 2
Показники периферійної крові та залізотранспортної функції сироватки крові у щурів групи (P1) після введення сироватки крові тварин групи (D) ($n=10^*$, $n=6$)

	інтактна	контрольна	експериментальна
		реципієнти 1	реципієнти 1
Ретикулоцити (%)	$18,2 \pm 0,7$	$17,8 \pm 0,9$	$36,3 \pm 1,1$
Еритроцити ($\times 10^{12}/л$)	$7,74 \pm 0,4$	$7,68 \pm 0,7$	$7,61 \pm 0,8$
Гемоглобін (г/л)	$156,1 \pm 8,7$	$156,7 \pm 8,7$	$155,3 \pm 8,3$
Гематокрит (%)	$43,2 \pm 0,8$	$42,3 \pm 0,5$	$43,7 \pm 0,7$
Залізо (мкмоль/л)	$32,4 \pm 0,9$	$33,2 \pm 0,8$	$39,7 \pm 1^*$
3333 (мкмоль/л)	$47,6 \pm 1$	$47,6 \pm 1,4$	$57,1 \pm 1,7^*$
Н333 (мкмоль/л)	$15,2 \pm 0,3$	$15,8 \pm 0,7$	$19,2 \pm 1,4^*$
Насичення трансферину (%)	$68,6 \pm 2,6$	$67,3 \pm 2,4$	$67,3 \pm 2,6$

Примітка: * - результат достовірний при порівнянні з інтактною групою ($p < 0,05$); • - для інтактної групи.

У тварин групи P1, яким було введено 2мл сироватки крові щурів групи Д, на 1-шу добу відмічається підвищення кількості ретикулоцитів до $36,3 \pm 1,1\%$, при $18,2 \pm 0,7\%$ в інтактній групі. В показниках кількості еритроцитів, гемоглобіну, гематокриту, в порівнянні з групою І, достовірних змін не виявлено. Вміст загального заліза збільшується до $39,7 \pm 1$ мкмоль/л по відношенню до $32,4 \pm 0,9$ мкмоль/л в інтактній групі. Поступово

збільшується показник ЗЗЗЗ та НЗЗЗ по відношенню до групи І. Відсоток насичення трансферину залишається у межах норми (табл. 2).

Після введення сироватки крові тваринам групи P2 від щурів групи P1 з 1-ої по 5-ту добу, змін в показниках кількості ретикулоцитів, еритроцитів, гемоглобіну та гематокриту не встановлено (табл. 3).

Таблиця 3
Показники периферійної крові та залізотранспортної функції сироватки крові у щурів групи (P2) після введення сироватки крові тварин групи (P1) (n=10*, n=6)

	інтактні	контроль реципієнти 2			експеримент реципієнти 2		
		1 доба	3 доба	5 доба	1 доба	3 доба	5 доба
ретикулоцити (%)	18,2±0,7	18,4±0,6	18,6±0,4	18,2±0,8	18,4±0,4	18,1±0,5	18,6±0,7
еритроцити ($\times 10^{12}/л$)	7,74±0,4	7,48±0,6	7,65±0,7	7,52±0,8	7,67±0,5	7,48±0,8	7,44±0,6
гемоглобін (г/л)	156,1±8,7	157,2±8,7	155,3±8,3	156,4±8,4	157,1±8,6	155,6±8,7	156,7±8,4
гематокрит (%)	43,2±0,8	43,5±0,6	42,6±0,5	43,6±0,7	42,7±0,8	42,8±0,5	43,2±0,8
залізо (мкмоль/л)	32,4±0,9	33,7±0,9	33,3±0,5	33,7±0,8	46,8±0,9*	89,4±1,1*#	51,4±0,8*#
ЗЗЗЗ (мкмоль/л)	47,6±1	46,7±0,7	48,1±0,8	47,2±0,7	63,1±1,8*	120,7±6,2*#	79,2±2,7*#
НЗЗЗ (мкмоль/л)	15,2±0,8	15,6±0,7	15,4±1,1	15,5±0,8	19,3±0,7*	35,6±1,4*#	24,7±0,9*#
насичення трансферину (%)	68,6±2,6	67,8±2,6	68,1±2,1	69,5±2,2	72,9±2,6	73,8±2,4	66,8±2,6#

Примітка: * - результат достовірний при порівнянні з інтактною групою (p<0,05);

- результат достовірний при порівнянні з попереднім терміном спостереження (p<0,05); • - для інтактної групи.

Кількість сироваткового заліза на 1-шу добу збільшується до $46,8 \pm 0,9$ мкмоль/л в порівнянні з $32,4 \pm 0,9$ мкмоль/л в інтактній групі. ЗЗЗЗ складає $63,1 \pm 1,8$ мкмоль/л, що вірогідно більше від $47,6 \pm 1$ мкмоль/л в групі І (p<0,05). До $19,3 \pm 0,7$ відносно $15,2 \pm 0,8$ (мкмоль/л) групи контролю зростає показник НЗЗЗ. Незначне збільшення має відсоток насичення трансферину - $72,9 \pm 2,6\%$ проти $68,6 \pm 2,6\%$ в інтактній групі.

На 3-тю добу кількість загального заліза зростає до $89,4 \pm 1,1$ мкмоль/л відносно попереднього терміну спостереження та інтактної групи. ЗЗЗЗ становить $120,7 \pm 6,2$ мкмоль/л, що вдвічі перевищує показники тварин групи P2 1-ї доби експерименту, та майже втричі результат групи І. Збільшується показник НЗЗЗ до $35,6 \pm 1,4$ мкмоль/л по відношенню до 1-ї доби групи P2 ($19,3 \pm 0,7$ мкмоль/л) та групи І ($15,2 \pm 0,8$ мкмоль/л). Відсоток насичення трансферину становить $73,8 \pm 2,4\%$, що вище від показника в групі І та не відрізняється від показника 1-ї доби групи P2 (табл. 3).

На 5-ту добу експерименту в групі P2 вміст заліза сироватки крові зменшується, по відношенню до 3-ої доби, але залишається підвищеним по відношенню до групи І ($51,4 \pm 0,8$ до $89,4 \pm 1,1$ до $32,4 \pm 0,9$ (мкмоль/л) відповідно). Показник ЗЗЗЗ вірогідно знижується до $79,2 \pm 2,7$ мкмоль/л відносно ($120,7 \pm 6,2$ мкмоль/л) на 3-ю добу групи P2, але залишається підвищеним по відношенню до групи І ($47,6 \pm 1$ мкмоль/л), p<0,05. НЗЗЗ сягає $24,7 \pm 0,9$ мкмоль/л, що достовірно менше від показника попереднього терміну спостереження в групі P2 ($35,6 \pm 1,4$ мкмоль/л), але залишається збільшеною, відносно показника в групі І ($15,2 \pm 0,8$ мкмоль/л). Поступово зменшується до меж фізіологічної норми відсоток насичення трансферину відносно показника 3-ї доби групи P2 (табл. 3).

Таким чином, після введення тваринам експериментальної групи P2, сироватки крові отриманої від тварин експериментальної групи P1, сироватка яких не містить гормону еритропоєтину (період напіввиведення еритропоєтину становить 1,5-2 години [10]), на фоні незмінної кількості ретикулоцитів було виявлено достовірний приріст вмісту сироваткового заліза, ЗЗЗЗ та відсотка насичення трансферину з 1-ї до 3-ї доби після введення. З 3-ї до 5-ї доби спостерігалась тенденція до зниження показників загального заліза, ЗЗЗЗ, НЗЗЗ та відсотку насичення трансферину. Після аналізу отриманих даних з високою долею вірогідності можна припустити, що в сироватці тварин, яким було введено сироватку групи зі змодельованою гемолітичною анемією, присутній тонкий гуморальний фактор опосередкованої дії, що впливає на систему транспорту заліза крові та не впливає на активність еритропоєзу.

Висновки

1. Введення фенілгідазину тваринам 2-ої експериментальної групи спричиняє збільшення кількості ретикулоцитів, сироваткового заліза, ЗЗЗЗ, НЗЗЗ та відсотка насичення трансферину.

2. Після введення сироватки крові 3-ої експериментальної групи інтактним тваринам, показники сироваткового заліза, ЗЗЗЗ, НЗЗЗ та відсоток насичення трансферину мають суттєве збільшення від меж встановленої норми.

Перспективи подальших досліджень

Планується встановити вплив фактору опосередкованої дії, що змінює динаміку показників рівня заліза крові шляхом введення експериментальним тваринам з пригніченим еритропоєзом сироватки крові щурів отриманої після моделювання стимульованого еритропоєзу.

Подяка Авторам висловлюють подяку Світлані Василівні Горбачовій та колективу клінічної діагностичної лабораторії ННМЦ «Університетська клініка» Запорізького державного медичного університету за надану можливість проведення лабораторних дослідів

Література

1. Белошевский В. Исследование эритроцитарного антикейлона и кейлона при эритремии / В. Белошевский // Некоторые вопросы кардиологии. Кейлоны и антикейлоны. – 1981. – С. 99-101.
2. Гуцол Л. Коррекция нарушений метаболизма печени при фенилгидразинової інтоксикації введенням арабиногалактана / Л. Гуцол, Л. Васильева [и др.] // Сибирский медицинский журнал. – 2008. - № 4. – С. 39.
3. Николаева Л. Причины возникновения и методы обнаружения гемолитической анемии, вызванной лекарственными препаратами / Л. Николаева, Н. Оборотова, Е. Санарова [и др.] // Российский биотерапевтический журнал. – 2014. – № 2, Т. 13. – С. 35-40.
4. Портяная Н.И. Биохимия гидразинов / [Н.И. Портяная, В.В. Соколовский, Б.Г. Осипенко и др.] Под ред. Н.И. Портяной, Г.Г. Юшкова. – Ангарск : Изд-во государственной технической академии, 2005. – 92 с.
5. Чеснокова Н. Гемолитические анемии, классификация. Механизмы развития и гематологическая характеристика врожденных и наследственных гемолитических анемий / Н. Чеснокова, В. Моррисон, Т. Невважай [и др.] // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2015. - № 6, Т. 1. – С. 162-167.
6. Kautz L. Erythroferrone contributes to recovery from anemia of inflammation / L. Kautz, G. Jung, E. Nemeth, T. Ganz // Blood. – 2014. - № 124, Vol.16. - P. 2569-2574. doi: 10.1182/blood-2014-06-584607.
7. Mueller-Eckhardt C. Drug-induced immune cytopenias: a unifying pathogenetic concept with special emphasis on the role of drug metabolites / C. Mueller-Eckhardt, A. Salama // Transfus Med Rev. – 1990. – Vol. IV. – P. 69–77.
8. Nicolas G. The gene encoding the iron regulatory peptide hepcidin is regulated by anemia, hypoxia, and inflammation / G. Nicolas, C. Chauvet, L. Viatte [et al.] // J. Clin. Invest. - 2002 - Vol. 7, № 110. - P. 1037-1044.

9. Shea K. Nontherapeutic use of antimicrobial agents in animal agriculture: implications for pediatrics / K. Shea // Pediatrics. – 2004. – № 114. – P. 862–868.
10. Wiecezorek L. Molecular biology of Erythropoietin / L. Wiecezorek, P. Hirth, K.B. Schope // Prod. Develop. Pharmac. – 1991. - №2. - P. 13-16.

References

1. Beloshevskij V. Issledovanie jeritrocitarnogo antikejlona i kejlona pri jeritreмии / V. Beloshevskij // Nekotorye voprosy kardiologii. Kejlony i antikejlony. – 1981. – S. 99-101.
2. Gucol L. Korrekcija narushenii metabolizma pečeni pri fenilgidrazinovoї intoksikacii vvedeniem arabinogalaktana / L. Gucol, L. Vasil'eva [i dr.] // Sibirskii medicinskii zhurnal. – 2008. - № 4. – S. 39.
3. Nikolaeva L. Prichiny vozniknovenija i metody obnaruzhenija gemoliticheskoj anemii, vyzvannoj lekarstvennymi preparatami / L. Nikolaeva, N. Oborotova, E. Sanarova [i dr.] // Rossijskij bioterapevčeskij zhurnal. – 2014. – № 2, T. 13. – S. 35-40.
4. Portjanaja N.I. Biohimija gidrazinov / [N.I. Portjanaja, V.V. Sokolovskii, B.G. Osipenko i dr.] Pod red. N.I. Portjanoi, G.G. Juškova. – Angarsk : Izd-vo gosudarstvennoї tehničeskoї akademii, 2005. – 92 s.
5. Chesnokova N. Gemoliticheskie anemii, klassifikacija. Mehanizmy razvitija i gematologičeskaja harakteristika vroždennyh i nasledstvennyh gemoliticheskih anemij / N. Chesnokova, V. Morrison, T. Nevvazhaj [i dr.] // Mezhdunarodnyj zhurnal prikladnyh i fundamentalnyh issledovanij. – 2015. - № 6, T. 1. – S. 162-167.
6. Kautz L. Erythroferrone contributes to recovery from anemia of inflammation / L. Kautz, G. Jung, E. Nemeth, T. Ganz // Blood. – 2014. - № 124, Vol.16. - P. 2569-2574. doi: 10.1182/blood-2014-06-584607.
7. Mueller-Eckhardt C. Drug-induced immune cytopenias: a unifying pathogenetic concept with special emphasis on the role of drug metabolites / C. Mueller-Eckhardt, A. Salama // Transfus Med Rev. – 1990. – Vol. IV. – P. 69–77.
8. Nicolas G. The gene encoding the iron regulatory peptide hepcidin is regulated by anemia, hypoxia, and inflammation / G. Nicolas, C. Chauvet, L. Viatte [et al.] // J. Clin. Invest. - 2002 - Vol. 7, № 110. - P. 1037-1044.
9. Shea K. Nontherapeutic use of antimicrobial agents in animal agriculture: implications for pediatrics / K. Shea // Pediatrics. – 2004. – № 114. – P. 862–868.
10. Wiecezorek L. Molecular biology of Erythropoietin / L. Wiecezorek, P. Hirth, K.B. Schope // Prod. Develop. Pharmac. – 1991. - №2. - P. 13-16.

Реферат

ОСОБЕННОСТИ ИЗМЕНЕНИЙ ПОКАЗАТЕЛЕЙ МЕТАБОЛИЗМА ЖЕЛЕЗА КРОВИ КРЫС ПОСЛЕ ВВЕДЕНИЯ СЫВОРОТКИ КРОВИ ПОЛУЧЕННОЙ В УСЛОВИЯХ МОДЕЛИРОВАНИЯ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ГЕМОЛИТИЧЕСКОЙ АНЕМИИ
Бурега И. Ю.

Ключевые слова: фенилгидразин, анемия, железо, кровь, крысы.

После введения животным экспериментальной группы P2 сыворотки крови, полученной от животных экспериментальной группы P1, сыворотка которых не содержит гормона эритропоэтина (период полувыведения эритропоэтин составляет 1,5-2 часа), на фоне неизменного количества ретикулоцитов, было обнаружено достоверный прирост содержания сывороточного железа, общей железосвязывающей способности сыворотки крови (ОЖСС), ненасыщенной железосвязывающей способности сыворотки крови (НЖСС) и процента насыщения трансферрина с 1-х по 3-и сутки после введения. С 3-х по 5-е сутки эксперимента наблюдалась тенденция к снижению показателей общего железа, ОЖСС, НЖСС и процента насыщения трансферрина. После анализа полученных данных, с высокой долей вероятности, можно предположить, что в сыворотке животных, которым было введено сыворотку группы с смоделированной гемолитической анемией, присутствует тонкий гуморальный фактор опосредованного действия, который влияет на систему транспорта железа крови и не влияет на активность эритропоэза.

Summary

CHANGES THAT OCCUR IN INDICES OF BLOOD IRON METABOLISM IN RATS FOLLOWING THE ADMINISTRATION OF BLOOD SERUM OBTAINED FROM ANIMALS WITH MODELLED EXPERIMENTAL HAEMOLYTIC ANAEMIA

Burega I. Yu.

Key words: phenyl hydrazine, anaemia, blood, iron, rats.

Haemolytic anemias are the group of diseases characterized by pathologically intensive destruction of erythrocytes, increased formation of their decomposition products, as well as reactive enhancement of erythropoiesis. In recent decades one of the key problems of current medicine is the high prevalence of congenital and acquired hemolytic conditions that appears due to acute infectious diseases, impairment of blood transfusion protocol, formation of the autoimmune reaction in response to the administration of some antibodies, increased use of pesticides, colorants, substances and toxicants of vegetables or artificial nature,

which composed of highly reactive hydrazines. Despite the existing variety of medicines, the protocols of treatment and correction of the conditions caused by haemolysis the iron metabolism does not always depend on the nutritional component. There are numerous factors that affect the metabolism, transport and provide the required amount of iron for saturation of erythrocytes and correspondingly realize the blood main function – the gas exchange. They include the hepcidin system, chalone - anti-chalone factor, influence of erythroferrone. In the experiment we studied the influence of thin humoral factors of iron metabolism in the blood serum obtained after phenyl hydrazine-induced anaemia. The research was aimed to determine the changes in indicators of blood iron metabolism in rats after administration of blood serum obtained following the simulation of experimental haemolytic anaemia. Studies were conducted on white laboratory male rats. Animals were divided into the 5 groups: the 1st group involved intact rats (I); the 2nd group included rats – donors of blood serum (D), which were subjected to a single dose of 2% phenyl hydrazine solution (150 mg/kg) intraperitoneally; the 3rd group involved rats-recipients of blood serum (R1), which were intramuscularly given 2 ml of blood serum taken from the animals of the 2nd group; the 4th group was made up of rats-recipients 2 (R2), which were given intramuscularly 2 ml of blood serum taken from the animals of the 3rd group; the 5th group involved control (C) animals, which were administrated 2 ml of physiological solution intramuscularly. The killing of the animals and taking the material from the 2nd experimental group were done on the 3rd and 21st day, and in the 3rd experimental group this was done on the 1st day; and in the 4th and 5th groups on the 1st, 3rd, 5th day after injection. The studied indicators including the reticulocytes quantity (%), the red blood cells quantity ($\times 10^{12}/L$), haemoglobin quantity (g/L) and hematocrit (%) assayed by haematology analyzer MYTHIC 18 (France); iron serum ($\mu M/L$) total iron binding capacity (TIBC) ($\mu M/L$), unsaturated iron binding capacity (UIBC) ($\mu M/L$), a percent of transferrin saturation (%) were determined by an automatic biochemical analyzer PRESTIGE 24i (Japan) at the clinical diagnostic laboratory of Scifically-Educational Medical Center “University clinic” Zaporozhye state medical university. After administration to animals of When blood serum taken from the animals of group R2, which did not contain erythropoietin (elimination half-life of erythropoietin was 1, 5 – 2 hours) at the background of unaltered quantity of reticulocytes was administered to the animals, we detected the significant growth of blood serum iron content, TIBC, UIBC and percentage of transferrin saturation since the 1st to the 3rd day after administration. From the 3rd to the 5th day we observed the tendency to decreasing in indicators of the total iron, TIBC, UIBC and percentage of transferrin saturation. Analysis of the findings can assume with high probability that the serum of animals, which were administrated the serum from the group with modelled haemolytic anaemia contains humoral factor of mediated action, that affects the system of blood iron transport and does not affects the activity of erythropoiesis.

УДК 612.1:616-073.432.19

Гаврелюк С. В.

ИССЛЕДОВАНИЕ СОСТОЯНИЯ ПЕРИФЕРИЧЕСКИХ СОСУДОВ У МАЛЬЧИКОВ ПОДРОСТКОВОГО ВОЗРАСТА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ВЕГЕТАТИВНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

Луганский национальный университет имени Тараса Шевченко, г. Старобельск

Проведено исследование эндотелийзависимой дилатации плечевой артерии в зависимости от функционального состояния вегетативной нервной системы у мальчиков подросткового возраста. Статистически значимых колебаний исходного диаметра плечевой артерии и абсолютных значений диаметра плечевой артерии после окклюзионной дилатации в зависимости от функционального состояния вегетативной нервной системы выявлено не было. Была отслежена зависимость изменения диаметра плечевой артерии от функционального состояния вегетативной нервной системы. Наибольший коэффициент дилатации наблюдался в группе мальчиков с эйтонией, нормальной вегетативной реактивностью и недостаточным вегетативным обеспечением деятельности, и наименьший коэффициент дилатации - в группе мальчиков-подростков с ваготонией, гиперсимпатикотонической вегетативной реактивностью и избыточным вегетативным обеспечением деятельности. Это характеризует напряженность вегетативного баланса у мальчиков подросткового возраста. Выявленное неблагоприятное влияние повышенного тонуса симпатической нервной системы на функцию сосудистой стенки может раскрывать механизмы негативного влияния стресса на состояние сосудов.

Ключевые слова: подростковый возраст, вегетативная нервная система, исходный вегетативный тонус, вегетативная реактивность, вегетативное обеспечение деятельности, диаметр плечевой артерии, эндотелийзависимая дилатация.

Данная работа является фрагментом общей темы кафедры анатомии, физиологии человека и животных Луганского национального университета имени Тараса Шевченко «Механизмы адаптации организма при влиянии эндогенных и экзогенных факторов среды» под номером государственной регистрации темы 019800026641.

Система кровообращения является ключевой в реализации адаптации организма к факторам внешней и внутренней среды [20]. Наиболее чувствительны к воздействию различных стрессорных факторов дети подросткового возраста, поскольку именно в этом возрастном периоде происходит активная перестройка нервно-регуляторных механизмов, обеспечивающих адекватные адаптивные реакции организма [8, 14].

Многочисленными исследованиями, проводимыми на популяционном уровне в 60-70 г.г. XX века, доказано влияние пола и конституции на состояние сосудистой стенки. [10] Исследование постокклюзионной дилатации плечевой артерии у детей подросткового возраста выявило достоверно большее увеличение ее диаметра в группе девочек. [3]

Устойчивость организма к стрессорным воздействиям, сохранение постоянства внутренней среды во многом зависят от состояния регуляторных механизмов вегетативной нервной системы, взаимодействия симпатического и парасимпатического ее отделов [12].

Понимание процессов, которые обеспечивают реактивность сосудов, существенным образом продвинулось за последние три десятилетия. Это связано с выявлением роли эндотелия сосудов в регуляции сосудистого тонуса и адаптивных реакциях сердечно-сосудистой системы [7, 15, 18]. В последнее десятилетие особый интерес ученых привлекает вопрос изучения влияния вегетативной регуляции на функцию эндотелия у подростков [1, 6, 13]. Однако до настоящего времени остаются неизученными вопросы

формирования вегетативной нервной системы в подростковом возрасте и ее влияния на адаптацию сердечно-сосудистой системы в этот период.

Существует большое количество методов исследования функции эндотелия [10]. Наиболее удобно и распространено ультразвуковое исследование периферических артерий, которое позволяет оценить состояние комплекса интима-медиа, диаметр сосуда, скорость кровотока и изменения скорости кровотока и диаметра артерии до и после реактивной гиперемии [5].

Цель исследования

Целью исследования явилось изучение состояния сосудов при помощи оценки эндотелийзависимой дилатации в зависимости от функционального состояния вегетативной нервной системы у мальчиков подросткового возраста, постоянно проживающих в г. Луганске, для проведения анализа возрастных и половых особенностей их формирования.

Объект и методы исследования

В период с 2012 по 2013 годы было обследовано 30 практически здоровых мальчиков подросткового возраста, постоянно проживающих в г. Луганске. План обследования включал: измерение частоты сердечных сокращений и артериального давления при помощи электронного тонометра MEDISANA HGC (51233) при проведении функциональных проб, дуплексное ультразвуковое исследование периферических артерий с оценкой изменения диаметра плечевой артерии (ДПА) до и после ишемии конечности.

Исследования проводились в 12 часов дня при соблюдении условий полного комфорта. Оценку исходного вегетативного тонуса проводили при помощи расчета индекса Кердо [17]. Для исследования вегетативной реактивности (ВР) использовали холодовую пробу [2]. Для исследования вегетативного обеспечения деятельности (ВОД) проводили активную ортоклиностатическую пробу [2, 9]. Исследование эндотелийзависимой дилатации плечевой артерии проводилось на стационарном аппарате Xario производства фирмы Toshiba, линейным датчиком с рабочей частотой 5-12 МГц по методу D. S. Celermajer et al. [16], в модификации Д. А. Затейщикова с соавторами [4]. Изменения диаметра сосуда оценивали в процентном отношении к исходной величине. Коэффициент дилатации (КД) плечевой артерии вычислялся по формуле:

$$КД = \frac{(D_1 - D_0)}{D_0} \times 100\%$$

где D_1 – диаметр плечевой артерии (ДПА) через 60-90 секунд после декомпрессии манжеты, D_0 – исходный диаметр плечевой артерии.

При работе с детьми были соблюдены принципы биоэтики, которые регламентированы Конвенцией совета Европы по правам человека и биомедицины, Хельсинской декларацией Всемирной медицинской организации, Всеобщей декларацией о биоэтике и правах человека и основными законами Украины, регламентирующими научно-исследовательскую работу с привлечением пациентов.

Цифровые данные обрабатывались метода-

ми вариационной статистики с помощью компьютерной программы Microsoft Excel.

Результаты исследований и их обсуждение

Анализ показателей индекса Кердо у мальчиков подросткового возраста позволил выявить следующие значения исходного тонуса вегетативной нервной системы: эйтония, то есть вегетативное равновесие, была обнаружена у 8 (27%) мальчиков, ваготония – у 13 (43%) подростков. А симпатикотония была установлена у 9 мальчиков (30%).

В каждой из групп был проведен анализ результатов холодовой пробы, характеризующей вегетативную реактивность. Так, в группе детей с эйтонией нормальная вегетативная реактивность была выявлена у 3 (37,5%) мальчиков, гиперсимпатикотоническая ВР наблюдалась у 3 (37,5%) подростков, а асимпатикотоническая ВР была обнаружена у 2 (25%) мальчиков (табл. 1).

В группе детей с симпатикотонией нормальная вегетативная реактивность была обнаружена у 3 (33%) мальчиков, гиперсимпатикотоническая ВР была выявлена у 4 (44%) детей, а асимпатикотоническая вегетативная реактивность оказалась у 2 (22%) подростков (табл. 1).

В группе детей с ваготонией нормальная вегетативная реактивность была выявлена у 5 (38,5%) мальчиков, гиперсимпатикотоническая ВР была установлена у 5 (38,5%) детей этой группы, асимпатикотоническая ВР имела место у 3 (23%) мальчиков. Парасимпатическая вегетативная реактивность в группе обследованных детей не была обнаружена (табл. 1).

Таблица 1
Количественное распределение мальчиков подросткового возраста в зависимости от исходного вегетативного тонуса и вегетативной реактивности.

Вегетативная реактивность	Исходный тонус ВНС		
	Эйтония	Симпатикотония	Ваготония
Нормальная	3	3	5
Гиперсимпатикотоническая	3	4	5
Асимпатикотоническая	2	2	3
Парасимпатическая	-	-	-

Анализ результатов активной ортоклиностатической пробы показал, что нормальное вегетативное обеспечение деятельности наблюдалось у 8 (27 %) мальчиков, избыточное вегетативное обеспечение деятельности было установлено у 13 (43%) подростков, а недостаточное вегетативное обеспечение деятельности было обнаружено у 9 (30%) исследуемых детей.

При исследовании диаметра плечевой артерии у мальчиков подросткового возраста было обнаружено, что в исходном состоянии у детей с вегетативным равновесием он составлял $0,31 \pm 0,05$ см, у подростков с симпатикотонией – $0,32 \pm 0,015$ см, а у мальчиков с ваготонией – $0,31 \pm 0,013$ см. Сопоставление полученных данных указывало на отсутствие статистически значимых различий в исходных значениях ДПА у мальчиков подросткового возраста в зависимос-

ти от исходного тонуса вегетативной нервной системы.

Изучение диаметра плечевой артерии в исходном состоянии в зависимости от вегетативной реактивности выявило, что у мальчиков подростков с нормальной ВР он составлял $0,30 \pm 0,031$ см, у мальчиков с гиперсимпатикотонической ВР – $0,31 \pm 0,014$ см, с асимпатикотонической вегетативной реактивностью – $0,34 \pm 0,02$ см. Исследование исходного диаметра плечевой артерии у мальчиков подростков в зависимости от вегетативного обеспечения деятельности выявило, что у детей с нормальным ВОД он составлял $0,31 \pm 0,042$ см, у мальчиков с избыточным обеспечением деятельности – $0,32 \pm 0,017$ см, а у мальчиков с недостаточным ВОД – $0,32 \pm 0,022$ см. Сопоставление полученных данных указывало на отсутствие статистически зна-

чимых различий в исходных значениях ДПА у мальчиков подросткового возраста в зависимости от типа вегетативной реактивности и от достаточности вегетативного обеспечения деятельности.

Постокклюзионная гиперемия сопровождалась увеличением ДПА ($p < 0,05$) во всех группах исследуемых подростков. При этом у мальчиков с вегетативным равновесием ДПА увеличился до $0,37 \pm 0,05$ см, у подростков с симпатикотонией – до $0,38 \pm 0,024$ см, а у мальчиков с ваготонией – до $0,36 \pm 0,014$ см. Изучение ДПА после декомпрессии манжеты в зависимости от вегетативной реактивности выявило, что у мальчиков-подростков с нормальной ВР он увеличился до $0,36 \pm 0,028$ см, у мальчиков с гиперсимпатикотонической ВР – до $0,36 \pm 0,017$ см, с асимпатикотонической вегетативной реактивностью – до $0,40 \pm 0,031$ см. Исследование постокклюзионной гиперемии у мальчиков-подростков в за-

висимости от вегетативного обеспечения деятельности выявило, что у детей с нормальным обеспечением ДПА увеличился до $0,37 \pm 0,035$ см, у мальчиков с избыточным вегетативным обеспечением деятельности – до $0,36 \pm 0,02$ см, а у мальчиков с недостаточным ВОД – до $0,39 \pm 0,031$ см. При этом сравнительный анализ полученных значений не выявил статистически значимых различий между ДПА после декомпрессии манжеты в зависимости от исходного тонуса ВНС, вегетативной реактивности и вегетативного обеспечения деятельности.

В то же время, при сопоставлении значений коэффициента дилатации было выявлено, что у мальчиков с вегетативным равновесием после окклюзии диаметр плечевой артерии увеличился на 19,7%, у мальчиков с симпатикотонией – на 19,2%, а у подростков с ваготонией – на 15,2% (рис. 1).

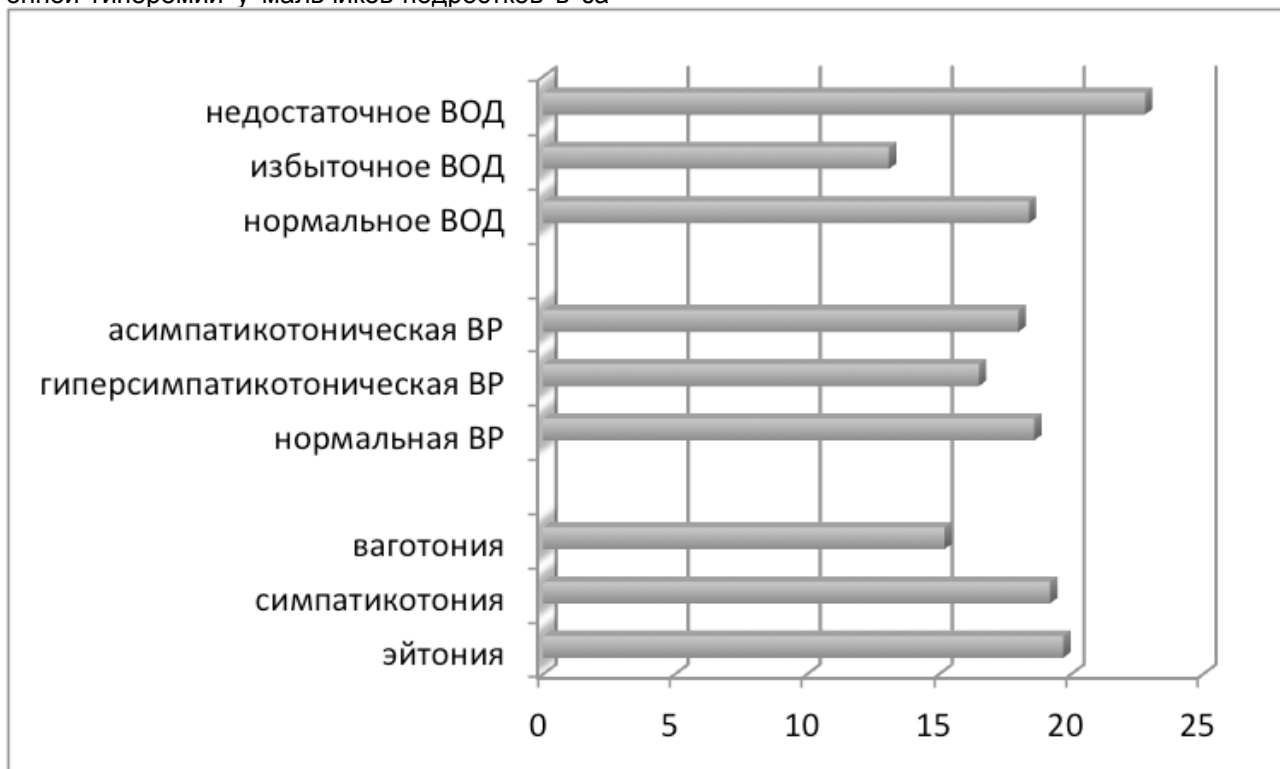


Рис. 1 Оценка коэффициента эндотелийзависимой дилатации (%) в зависимости от функционального состояния вегетативной нервной системы

Исследование коэффициента эндотелийзависимой дилатации в зависимости от вегетативной реактивности обнаружило, что у мальчиков с нормальной ВР диаметр плечевой артерии КД был равен 18,6 %, у подростков с гиперсимпатикотонической ВР – 16,5%, а у мальчиков с асимпатикотонической ВР – 18,0% (рис. 1).

Оценка изменения диаметра плечевой артерии в зависимости от вегетативного обеспечения деятельности выявила, что у детей с нормальным ВОД коэффициент дилатации был равен 18,4%, у мальчиков с избыточным вегетативным обеспечением деятельности – 13,1%, а у

подростков с недостаточным ВОД – 22,8% (рис. 1).

Выводы

Результаты исследования показали, что у мальчиков подросткового возраста преобладает ваготония и гиперсимпатикотоническая вегетативная реактивность. Исследование вегетативного обеспечения деятельности выявило преобладание (43%) мальчиков с избыточным вегетативным обеспечением на фоне малого (27%) количества детей с нормальным вегетативным обеспечением деятельности. Исследование ис-

ходных значений диаметра плечевой артерии и абсолютных значений диаметра плечевой артерии после окклюзии не выявило статистически значимых колебаний в зависимости от функционального состояния вегетативной нервной системы. Исследование эндотелийзависимой реакции плечевой артерии выявило дилатацию в пределах нормы (>10%) во всех исследуемых группах. Оценка изменения диаметра плечевой артерии выявила наибольшую дилатацию в группе мальчиков с эйтонией, нормальной вегетативной реактивностью и недостаточным вегетативным обеспечением деятельности, и наименьшую эндотелийзависимую дилатацию в группе мальчиков-подростков с ваготонией, гиперсимпатикотонической вегетативной реактивностью и избыточным вегетативным обеспечением деятельности. Это характеризует напряженность вегетативного баланса у мальчиков подросткового возраста. Выявленное неблагоприятное влияние повышенного тонуса симпатической нервной системы на функцию сосудистой стенки может раскрывать механизмы негативно влияния стресса на состояние сосудов.

Перспективы дальнейших исследований

Полученные данные дают представление об адаптивных возможностях подростков в зависимости от функционального состояния ВНС и требуют более глубокого исследования. Планируется продолжить исследование влияния состояния вегетативной нервной системы на состояние сосудов на экспериментальных животных.

Литература

1. Амамчян А. Э. Характер сосудистых реакций у подростков в норме и при нейрорегуляторной дистонии : автореф. дис.... канд. мед. наук: 03.00.13 / Амамчян Ашот Эдуардович, Кубан. гос. мед. акад. – Краснодар, 2003. – 22 с.
2. Вегетативные расстройства. Клиника. Диагностика. Лечение. / Под ред. А. М. Вейна // М.: Медицинское информационное агенство. – 2003. – 752 с.
3. Гаврелюк С. В. Исследование эндотелиальной дилатации плечевой артерии у детей подросткового возраста в зависимости от типа конституции. / С. В. Гаврелюк // Молодий вчений. – 2015. – №7(22). – С.86-87
4. Затейщиков Д. А. Функциональное состояние эндотелия у больных артериальной гипертонией и ИБС. / Д. А. Затейщиков, Л. О. Минушкина, О. Ю. Кудряшова и др. // Кардиология. – 2000. – №6. – С.14-17.
5. Иванова О. В., Балахонова Т. В., Соболева Г. Н. И др. Состояние эндотелийзависимой дилатации плечевой артерии у больных гипертонической болезнью, оцениваемое с помощью ультразвука высокого разрешения. / О. В. Иванова, Т. В. Балахонова, Г. Н. Соболева и др. // Кардиология. – 1997. – №7. – С.41-46.
6. Максимович Н. А. Вариабельность сердечного ритма и эндотелийзависимая дилатация сосудов у детей и подростков с вегетативной дисфункцией. / Н. А. Максимович, Л. М. Беляева, Т. И. Ровбуль // Журнал ГрГМУ. – 2009. – №1(25). – С. 66-71.
7. Манухина Е. Б. Роль оксида азота в сердечно-сосудистой патологии: взгляд патофизиолога. / Е. Б. Манухина // Рос. кардиологический журн. – 2000. – № 5. – С. 55-61.
8. Медведев В. П. Анатомо-физиологические особенности подростков. / В. П. Медведев, А. М. Куликов // Подростковая медицина: рук-во для врачей / под ред. Л. И. Левина – СПб.: Специальная литература, – 1999. – С.32-49.
9. Михайлов В. М. Вариабельность ритма сердца. Опыт практического применения / В. М. Михайлов // Иваново. – 2000. – 200 с.
10. Романовская Г. А. Перспективы медикаментозного лечения эндотелиальной дисфункции. / Г. А. Романовская, Е. В. Акатова, Г. Н. Гороховская, Н. Г. Аветян, А. И. Мартынов // Фарматека. – 2005. – №9. – С. 31-37.

11. Строгий В. В. Генетические аспекты предрасположенности к атеросклерозу в детском и подростковом возрасте. / В. В. Строгий // Медицинский журнал. – 2006. – № 4. – С. 22-26.
12. Судаков К. В. Эволюция концепции стресса / К. В. Судаков // Вестник РАМН. – 2008. – №11. – С. 59-67.
13. Федотов И. Г. Особенности вегетативной регуляции и эндотелиальной функции периферических артерий у подростков с высоким нормальным АД и АГ. / И. Г. Федотов, В. А. Серебренников, И. Ф. Гришина, Е. Е. Климова // Русский медицинский журнал. – 2013. – №14. – С. 778-784.
14. Шаврин А. П. Взаимосвязь психоэмоциональных нарушений с увеличением комплекса интима-медиа и развитием сосудистого микровоспаления / А. П. Шаврин, Б. В. Головской // Клиницист. - 2011. – №4 – С. 17 – 20.
15. Bredt D. S. Endogenous nitric oxide syntthesis: biological functions and pathophysiology / D. S. Bredt // Free Rad. Res. – 1999. – № 31. – P. 577-596.
16. Celermajer D. S. Testing endothelial function using ultrasound. / D. S. Celermajer // J. Cardiovasc. Pharmacol. – 1998. – Vol. 32, № 3. – P. 29-32.
17. Kérdó I. Ein aus Daten der Blutzirkulation kalkulierter Index zur Beurteilung der vegetativen Tonus lage / Acta neurovegetativa. – 1966. – Bd. 29. –№2. – S. 250-268.
18. Pearson J. D. Normal endothelial cell funcson. / J. D. Pearson // Lupus. – 2000. – № 9. – P. 183-188.
19. Rozanski A. Impact of psychological factors on the pathogenesis of cardiovascular disease and implications for therapy / A. Rozanski, J. A. Blumenthal, J. Kaplan // Circulation. 1999. – № 99 (2). – P. 2192-2217.
20. Walsh C. A. Syncope and sudden death in the adolescent. / C. A. Walsh // Adolesc. Med. – 2001. – Vol.12, № 1. – P. 105-112.

References

1. Amamchjan A. Je. Charakter sodusistyh reakcij u podrostkov v norme i pri nejrocirkuljatornoj distonii : avtoref. dis.... kand. med. nauk: 03.00.13 / Amamchjan Ashot Jeduardovich, Kuban. gos. med. akad. – Krasnodar, 2003. – 22 s.
2. Vegetativnye rasstrojstva. Klinika. Diagnostika. Lechenie. / Pod red. A. M. Vejna // M.: Medicinskoje informacionnoe agenstvo. – 2003. – 752 s.
3. Gavreljuk S. V. Issledovanie jendotelial'noj dilataciji plechevoj arterii u detej podrostkovogo vozrasta v zavisimosti ot tipa konstitucii. / S. V. Gavreljuk // Molodij vchenij. – 2015. – №7(22). – S.86-87
4. Zatejshnikov D. A. Funkcional'noe sostojanie jendotelija u bol'nyh arterial'noj gipertoniej i IBS. / D. A. Zatejshnikov, L. O. Minushkina, O. Ju. Kudrjashova i dr. // Kardiologija. – 2000. – №6. – S.14-17.
5. Ivanova O. V., Balahonova T. V., Soboleva G. N. I dr. Sostojanie jendotelijzavisimoj dilataciji plechevoj arterii u bol'nyh gipertonicheskoj bolezni'ju, ocenivaemoe s pomoshh'ju ultrazvuka vysokogo razreshenija. / O. V. Ivanova, T. V. Balahonova, G. N. Soboleva i dr. // Kardiologija. – 1997. – №7. – S.41-46.
6. Maksimovich N. A. Variabel'nost' serdechnogo ritma i jendotelijzavisimaja dilatacija sodusov u detej i podrostkov s vegetativnoj disfunkciej. / N. A. Maksimovich, L. M. Beljaeva, T. I. Rovbut // Zhurnal GrGMU. – 2009. – №1(25). – S. 66-71.
7. Manuhina E. B. Rol' oksida azota v serdechno-sosudistoi' patologii: vzgljad patofiziologa. / E. B. Manuhina // Ros. kardiologiceskij zhurn. – 2000. – № 5. – S. 55-61.
8. Medvedev V. P. Anatomo-fiziologiceskie osobennosti podrostkov. / V. P. Medvedev, A. M. Kulikov // Podrostkovaja medicina: ruk-vo dlja vrachej / pod red. L. I. Levina – SPb.: Specially literature, – 1999. – S.32-49.
9. Mihajlov V. M. Variabel'nost' ritma serdca. Opyt prakticheskogo primenenija / V. M. Mihajlov // Ivanovo. – 2000. – 200 s.
10. Romanovskaja G. A. Perspektivy medikamentoznogo lechenija jendotelial'noj disfunkcii. / G. A. Romanovskaja, E. V. Akatova, G. N. Gorohovskaja, N. G. Avetjan, A. I. Martynov // Farmateka. – 2005. – №9. – S. 31-37.
11. Strogij V. V. Geneticheskie aspekty predraspolozhennosti k aterosklerozu v detskom i podrostkovom vozraste. / V. V. Strogij // Medicinskij zhurnal. – 2006. – № 4. – S. 22-26.
12. Sudakov K. V. Jevolucija koncepcii stressa / K. V. Sudakov // Vestnik RAMN. – 2008. – №11. – S. 59-67.
13. Fedotov I. G. Osobennosti vegetativnoj reguljacii i jendotelial'noj funkcii perifericheskijh arterij u podrostkov s vysokim normal'nym AD i AG. / I. G. Fedotov, V. A. Serebrennikov, I. F. Grishina, E. E. Klimova // Russkij medicinskij zhurnal. – 2013. – №14. – S. 778-784.
14. Shavrin A. P. Vzaimosvjaz' psihojemocional'nyh narushenij s uvelicheniem kompleksa intima-media i razvitiem sodusistogo mikrovospalenija / A. P. Shavrin, B. V. Golovskoj // Klinicist. - 2011. – №4 – S. 17 – 20.
15. Bredt D. S. Endogenous nitric oxide syntthesis: biological functions and pathophysiology / D. S. Bredt // Free Rad. Res. – 1999. – № 31. – P. 577-596.
16. Celermajer D. S. Testing endothelial function using ultrasound. / D. S. Celermajer // J. Cardiovasc. Pharmacol. – 1998. – Vol. 32, № 3. – P. 29-32.

17. Kérdö I. Ein aus Daten der Blutzirkulation kalkulierter Index zur Beurteilung der vegetativen Tonus lage / Acta neurovegetativa. – 1966. – Bd. 29. – №2. – S. 250-268.
18. Pearson J. D. Normal endothelial cell funcsnion. / J. D. Pearson // Lupus. – 2000. – № 9. – P. 183-188.
19. Rozanski A. Impact of psychological factors on the pathogenesis of cardiovascular disease and implications for therapy / A. Rozanski, J. A. Blumenthal, J. Kaplan // Circulation. 1999. – № 99 (2). – P. 2192-2217.
20. Walsh C. A. Syncope and sudden death in the adolescent. / C. A. Walsh // Adolesc. Med. – 2001. – Vol.12, № 1. – P. 105-112.

Реферат

ДОСЛІДЖЕННЯ СТАНУ ПЕРИФЕРИЧНИХ СУДИН У ХЛОПЧИКІВ ПІДЛІТКОВОГО ВІКУ В ЗАЛЕЖНОСТІ ВІД ФУНКЦІОНАЛЬНОГО СТАНУ ВЕГЕТАТИВНОЇ НЕРВОВОЇ СИСТЕМИ

Гаврелюк С. В.

Ключові слова: підлітковий вік, вегетативна нервова система, вихідний вегетативний тонус, вегетативна реактивність, вегетативне забезпечення діяльності, діаметр плечової артерії, ендотелійзалежна дилатація.

Проведено дослідження ендотелійзалежної дилатації плечової артерії залежно від функціонального стану вегетативної нервової системи у хлопчиків підліткового віку. Статистично значущих коливань вихідного діаметра плечової артерії та абсолютних значень діаметра плечової артерії після оклюзійної дилатації залежно від функціонального стану вегетативної нервової системи виявлено не було. Простежувалася залежність зміни діаметра плечової артерії від функціонального стану вегетативної нервової системи. Найбільший коефіцієнт дилатації спостерігався в групі хлопчиків з ейтонією, нормальною вегетативною реактивністю і недостатнім вегетативним забезпеченням діяльності. Найменшу дилатацію спостерігали в групі хлопчиків-підлітків з ваготонією, гіперсимпатикотонічною вегетативною реактивністю і надлишковим вегетативним забезпеченням діяльності. Це характеризує напруженість вегетативного балансу у хлопчиків підліткового віку. Виявлений несприятливий вплив підвищеного тону симпатичної нервової системи на функцію судинної стінки може розкривати механізми негативного впливу стресу на стан судин.

Summary

STUDY OF PERIPHERAL VASCULAR STATUS IN ADOLESCENT BOYS DEPENDING ON FUNCTIONAL STATE OF AUTONOMIC NERVOUS SYSTEM.

Gavreliuk S. V.

Key words: adolescence, the autonomic nervous system, the initial vegetative tone, vegetative reactivity and vegetative support of the diameter of the brachial artery, endothelium-dependent dilation.

The circulatory system has the key role in providing the adaptation to external and internal environmental factors. Resistance to stress, maintaining a constant internal environment considerably depend on the state of the regulatory mechanisms of the autonomic nervous system, the interaction between its sympathetic and parasympathetic divisions. The study of endothelium-dependent dilation of the brachial artery depending on the functional state of the autonomic nervous system in adolescent boys was carried out. No significant fluctuations in the initial diameter of the brachial artery and absolute values of brachial artery diameter after occlusive dilatation depending on the functional state of the autonomic nervous system were identified. We revealed some changes in the diameter of the brachial artery depending on the functional state of the autonomic nervous system. The highest coefficient of dilatation was observed in the group of boys with vegetative balance, normal autonomic reactivity and vegetative support activities inadequate, and the lowest coefficient of dilatation was detected in the group of teenage boys with vagotonia, hypersympathicotonic autonomic reactivity and vegetative support activities redundant. It characterizes the resistance of vegetative balance of adolescent boys. Identifying the adverse effects of increased sympathetic tone on the function of the vascular wall may reveal mechanisms of negative influence of stress on the condition of the vessels. The data give an idea about the possibilities of adaptation in adolescents depending on the functional state of the vegetative nervous system that requires further in-depth study.

УДК 616.314.17-008.1: 612 – 32

Дирик В.Т., Дирик О.-О.Т.

ДИНАМІКА ІМУНОЛОГІЧНИХ ПОКАЗНИКІВ ТА ШЛЯХИ ЇХ КОРЕКЦІЇ У ТВАРИН З МОДЕЛЬОВАНИМ ПАРОДОНТИТОМ ПРИ ПЕРОРАЛЬНОМУ ТА ІНГАЛЯЦІЙНОМУ НАВАНТАЖЕННІ ПЕСТИЦИДІВ

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

У статті представлені зміни даних імунологічних показників у крові щурів з модельованим пародонтитом при пероральному та інгаляційному впливі пестицидів стосовно значень у інтактних щурів та у тварин з модельованим пародонтитом. Доведено, що у піддослідних щурів, за впливу пестицидів, імунологічний дисбаланс виражався у збільшенні вмісту лейкоцитів, IgA на тлі зменшення IgG у сироватці крові. Застосування запропонованого нами лікувально-профілактичного комплексу дозволяло суттєво покращити стан експериментальних тварин з модельованим пародонтитом при пероральному та інгаляційному впливі пестицидів.

Ключові слова: пародонтит, пестициди, лейкоцити, імуноглобуліни.

Дана робота виконана згідно з планом науково-дослідної роботи кафедри терапевтичної стоматології ФПДО Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького «Екологія та пародонт. Взаємозв'язок захворювань тканин пародонта з загальносоматичною патологією» № державної реєстрації 0215U000045.

Вступ

Захворювання пародонта займають одне з провідних місць у структурі стоматологічних захворювань і до сьогодні представляють складну медичну та соціальну проблему [2, 3, 5]. Розповсюдженість генералізованих захворювань пародонта, за даними українських дослідників, досягає від 60% до 95%, у залежності від віку, загального стану організму, регіону проживання та умов праці [2, 3]. Особливо високий рівень розповсюдженості захворювань тканин пародонта виявлений у робітників тепличних господарств. Так, у Львівській області частота захворювань пародонта складає 80–92%, а у робітників агропромислового комплексу 85–96% [2].

Імунопатогенез запальних і дистрофічно запальних захворювань пародонта реалізується завдяки факторам клітинної і гуморальної резистентності. Встановлено, що генералізований пародонтит являє собою патологічний процес, при якому спостерігаються як системні, так і місцеві порушення в імунних механізмах, та які посилюються за впливу негативних факторів довкілля [1, 4].

Мета дослідження

Дослідити стан окремих показників імунітету у тварин з експериментальним пародонтитом за впливу перорального та інгаляційного навантаження пестицидами.

Об'єкт і методи дослідження

Досліди проведено на білих безпородних щурах-самцях масою тіла 160–180 г. Під час експерименту вони перебували на стандартному раціоні віварію. У процесі роботи використано 120 тварин.

Усі етапи експериментів затверджені Комісією з біоетики ЛНМУ імені Данила Галицького і виконані згідно з правилами гуманного ставлення до експериментальних тварин та Міжнародними вимогами щодо гуманного поводження з тваринами відповідно до Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовую-

ються для дослідних та інших наукових цілей (Страсбург, 2005), «Загальних етичних принципів експериментів на тваринах», ухвалених П'ятим національним конгресом з біоетики (Київ, 2013).

Усіх піддослідних тварин було поділено на 6 груп, кожна з яких містила по 20 щурів: I група – інтактні щурі (контрольна); II група – тварини з моделлю пародонтиту. Щурам цієї групи протягом 2-х тижнів, через день, вводили в тканини ясен по 40 мікролітрів (1 мг/мл) ліпополісахариду (ЛПС) *E. Coli* («Sigma–Aldrich», США) [3]; III група – тварини з модельованим пародонтитом, яким щоденно протягом двох тижнів за допомогою перорального зонду вводили розчинений у олії хлорпірифос («Sigma–Aldrich», США) з розрахунку 5 мг/кг; IV група – тварини з модельованим пародонтитом, які знаходились у камері з інгаляційною подачею ХПФ з розрахунку 5мг/кг. Тривалість експерименту у III та IV групах становила 14 діб; V група – щурі з пародонтитом, з пероральною експозицією пестицидів, яким, починаючи з 15-ї доби експерименту щоденно, протягом 14-ти діб призначали лікувально-профілактичний комплекс (ЛПК); VI група – щурі з пародонтитом, що зазнавали інгаляційного впливу пестицидів, яким з 15-ї доби експерименту щоденно протягом 14 діб призначали ЛПК.

Кров для досліджень відбирали після припинення експериментальних кроків з хвостової вени щурів. Під час біохімічних та імунологічних досліджень використовували сироватку крові, яку отримували шляхом центрифугування крові при 600 оборотах протягом 30 хвилин при температурі 20° С.

У сироватці крові експериментальних тварин з'ясовували кількісний склад лейкоцитів, концентрації IgA та IgG. У щурів груп дослідження визначали загальну кількість лейкоцитів шляхом підрахунку клітин за допомогою світлового мікроскопу у камері Горяєва [1, 4]. Імуноглобуліни А, G у сироватці крові експериментальних тварин визначали методом радіальної імунодифузії [1, 6].

Лікувально-профілактичний комплекс для піддослідних тварин V та VI груп складався з місцевого та загального лікування. Місцеве лікування передбачало зрошення ротової порожнини експериментальних тварин 0,1% розчином хлоргексидину біглюконату впродовж 2-ох тижнів, а також аплікації на ясна «Solcoseryl-dental adhesive» один раз на добу впродовж 2-ох тижнів. В свою чергу, загальне лікування відбувалося шляхом введення у харчовий раціон препарату «Хлорела» (по 0,25 г на добу) та «Бурштинової кислоти» (по 0,5 г на добу) впродовж 2-ох тижнів; до питної води додавався 0,05% розчин лізоциму гідрохлориду по 0,3 мл протягом двох тижнів.

Для об'єктивної оцінки ступеня достовірності результатів дослідження проведена статистична обробка отриманих даних з використанням загальноприйнятих методів варіаційної статистики за допомогою персонального комп'ютера Pentium II з застосуванням пакета статистичних програм «Statgraphic 2.3» і «Microsoft Excel 2000».

Результати досліджень та їх обговорення

У результаті досліджень встановлено, що у щурів I групи (інтактні тварини) вміст лейкоцитів у крові дорівнював $7,43 \pm 0,29 \times 10^9/\text{л}$, що було у 1,8 рази нижче стосовно даних у тварин з модельованим пародонтитом (III група) – $13,08 \pm 0,27\% \times 10^9/\text{л}$, $p < 0,01$. У піддослідних тварин з модельованим пародонтитом, що зазнавали перорального впливу пестицидів (III група), вміст лейкоцитів у крові зростав до $16,25 \pm 0,29 \times 10^9/\text{л}$ та до $19,41 \pm 0,28 \times 10^9/\text{л}$ у IV групі (інгаляційний вплив пестицидів), $p < 0,01$; $p_1 < 0,01$. Слід зауважити, що у щурів IV групи вміст лейкоцитів був у 1,2 рази вище, ніж у тварин III експериментальної групи, $p_2 < 0,01$.

Вміст IgA у крові інтактних щурів I групи дорівнював $1,18 \pm 0,02$ г/л та збільшувався до

$1,43 \pm 0,06$ г/л у щурів з модельованим пародонтитом II групи, $p < 0,01$. У щурів III експериментальної групи вміст IgA у крові становив $1,94 \pm 0,04$ г/л, що було на 64,40% вище, ніж у тварин I групи, $p < 0,01$ та на 35,66% перевищував значення у II групі щурів, $p_1 < 0,01$. У піддослідних тварин IV групи вміст IgA у крові був максимальним ($2,15 \pm 0,04$ г/л) та перевищував дані у I та II групі щурів на 82,20% та на 50,34%, $p < 0,01$; $p_1 < 0,01$, відповідно. У тварин IV групи вміст IgA був на 10,82% вище, ніж у піддослідних тварин III групи, $p_2 < 0,01$.

У результаті досліджень встановлено, що у інтактних щурів I групи концентрація IgG у крові була мінімальною та складала $3,20 \pm 0,06$ г/л. У тварин з модельованим пародонтитом вміст IgG у крові дорівнював $3,91 \pm 0,05$ г/л, що було на 22,18% вище, ніж у тварин I групи, $p < 0,01$. У піддослідних тварин III групи вміст IgG у крові збільшувався до $4,12 \pm 0,03$ г/л, що було на 28,75% та на 5,37% вище, ніж у тварин I та II експериментальних груп, $p < 0,01$; $p_1 < 0,01$. Звертало увагу, що у тварин IV групи концентрація IgG у крові була максимальною ($4,41 \pm 0,04$ г/л) та перевищувала дані у інтактних тварин на 37,81% та була на 7,03% вище, ніж у щурів II групи, $p < 0,01$, $p_1 < 0,01$. У той же час, у щурів IV групи вміст IgG був на 7,03% вище, ніж у піддослідних щурів III групи, $p_2 < 0,01$.

Застосування лікувально-профілактичного комплексу призвело до зниження кількісного складу лейкоцитів ($8,13 \pm 0,27 \times 10^9/\text{л}$) у V групі піддослідних тварин (рис. 1). Однак, отримані дані на 9,42% перевищували значення у тварин I групи, $p < 0,01$, але були на 37,85% нижче, ніж у тварин з модельованим пародонтитом II групи, $p_1 < 0,01$.

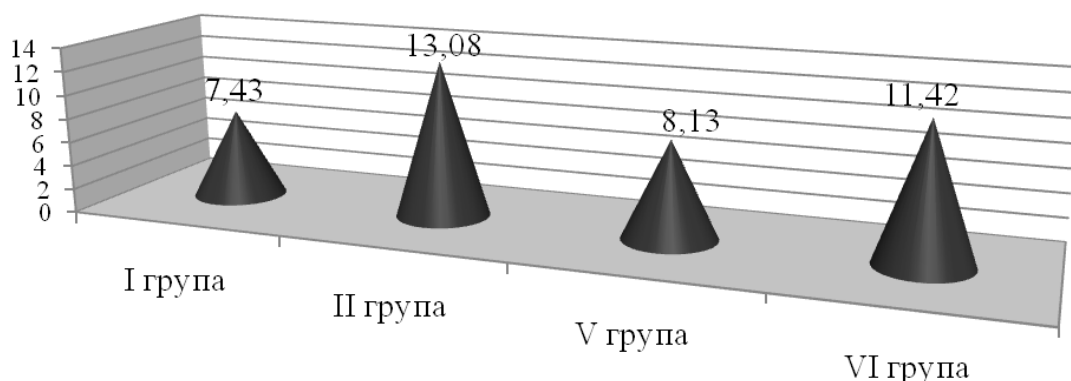


Рис. 1. Вміст лейкоцитів у сироватці крові експериментальних щурів у результаті застосування ЛПКе.

У експериментальних тварин VI групи досліджували зниження кількості лейкоцитів у крові до $11,42 \pm 0,28 \times 10^9/\text{л}$. При цьому, отримані дані були на 53,70% нижче, ніж у інтактних тварин I групи, $p < 0,01$, але на 12,70% менше, ніж у щурів II групи з модельованим пародонтитом, $p_1 < 0,01$.

У результаті застосування ЛПК, у тварин V гру-

пи рівень IgA у сироватці крові становив $1,23 \pm 0,05$ г/л, що було на 13,99% нижче, ніж у щурів II групи з модельованим пародонтитом, $p_1 < 0,05$, однак залишалось на 4,23% вище стосовно значень у інтактних тварин I групи, $p > 0,05$. Рівень IgG у піддослідних тварин V групи знижувався до $3,36 \pm 0,04$ г/л та був на 14,07% менше, ніж у щурів II групи,

$p_1 < 0,01$, але на 5,0% вище стосовно значень у інтактних тварин I групи, $p > 0,05$.

У тварин VI групи, в результаті застосування ЛПК, рівень IgG становив $3,40 \pm 0,03$ г/л, що було на 13,08% нижче стосовно даних у щурів з модельованим пародонтитом II групи, $p_1 < 0,05$, але на 6,25% вище стосовно даних у інтактних тварин I групи, $p < 0,05$. Після застосування ЛПК, ри-

вень IgA у сироватці крові експериментальних тварин VI групи знизився до $1,47 \pm 0,03$ г/л, а отримані значення були на 24,57% вище, ніж у інтактних тварин I групи, $p < 0,01$ та дорівнювали даним у щурів з модельованим пародонтитом II групи, $p_1 > 0,05$ (рис. 2).

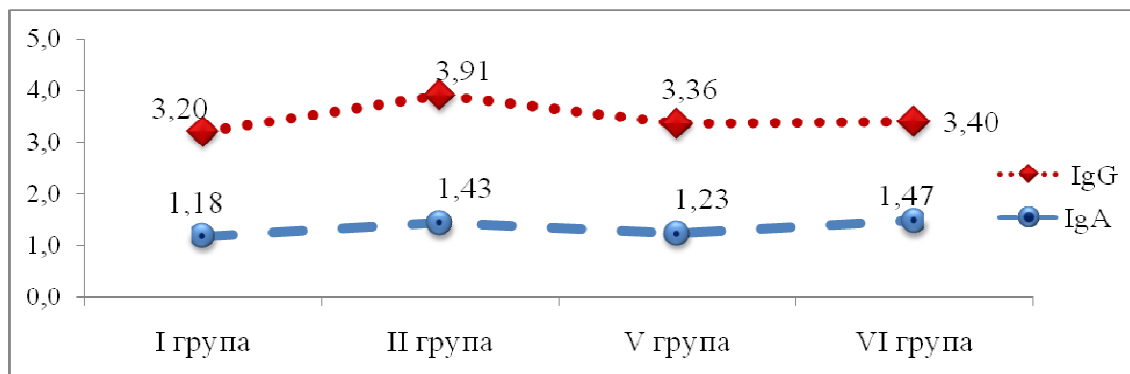


Рис. 2. Концентрація IgA, IgG у сироватці крові експериментальних тварин у результаті застосування ЛПК.

Висновки

Таким чином, застосування опрацьованого лікувально-профілактичного комплексу, на нашу думку, викликало більш виражений позитивний ефект у тварин V експериментальної групи, де пародонтопатогенні явища комбінувались з пероральним впливом пестицидів, що підтверджувалось покращенням імунологічного статусу, у порівнянні з даними у тварин II групи з модельованим пародонтитом та незначно відрізнялись від даних у інтактних щурів. У тварин з модельованим пародонтитом, які зазнавали інгаляційного впливу пестицидів (VI група), значення імунологічних показників дорівнювали даним у щурів з модельованим пародонтитом та не досягли референтних значень, що, ймовірно, потребує додаткових корегуючих заходів.

Перспективи подальших досліджень

Планується вивчити динаміку показників загального та місцевого імунітету у працівників агропромислових підприємств, хворих на генералізований пародонтит, що працюють в умовах відкритого та закритого ґрунтів за впливу пестицидів.

Реферат

ДИНАМИКА ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ И ПУТИ ИХ КОРРЕКЦИИ У ЖИВОТНЫХ С МОДЕЛИРОВАННЫМ ПАРОДОНТИТОМ ПРИ ПЕРОРАЛЬНОЙ И ИНГАЛЯЦИОННОЙ НАГРУЗКЕ ПЕСТИЦИДОВ

Дырык В. Т., Дырык О.-О.Т.

Ключевые слова: пародонтит, пестициды, лейкоциты, иммуноглобулины.

В статье представлены изменения данных иммунологических показателей в крови крыс с моделированным пародонтитом при пероральном и ингаляционном воздействии пестицидов относительно значений у интактных крыс и у животных с моделированным пародонтитом. Доказано, что у подопытных крыс, из-за влияния пестицидов иммунологический дисбаланс выражался в увеличении содержания лейкоцитов, IgA на фоне уменьшения IgG в сыворотке крови. Применение предложенного нами лечебно-профилактического комплекса позволяло существенно улучшить состояние экспериментальных животных с моделированным пародонтитом при пероральном и ингаляционном воздействии пестицидов.

Література

1. Дранник Г. Н. Клиническая иммунология и аллергология: Учебное пособие / Г. Н. Дранник. – Одесса : Астропринт, 1999. – 604 с.
2. Заболотний Т. Д. Генералізований пародонтит / Т. Д. Заболотний, А. В. Борисенко. – Львів : ГалДент, 2011. – 240 с.
3. Левицкий А. П. Гепато-оральный синдром / А. П. Левицкий, С. А. Демьяненко. – Симферополь, 2012. – 140 с.
4. Сукманский О. И. Метод дифференциальной оценки эмиграции лейкоцитов в полость рта / О. И. Сукманский, Р. Д. Барабаш, С. Я. Клебанская // Патолог. физиол. и эксперим. терапия. – 1980. – № 5. – С. 76–77.
5. Пудяк В. Є. Імунологічні аспекти хвороб пародонта та внутрішніх органів / В. Є. Пудяк, Ю. Л. Бандрівський, Н. Н. Бандрівська // Вісник наукових досліджень. – 2011. – № 2. – С. 41–44.
6. Manchini G. M. Immunological quantitation of antigens by single radial immunodiffusion / G. M. Manchini, A. O. Garbonara // Immunochemistry. – 1965. – Vol. 6. – P. 234–235.

References

1. Drannik G. N. Klinicheskaja immunologija i allergologija: Uchebnoe posobie / G. N. Drannik. – Odessa : Astroprint, 1999. – 604 s.
2. Zabolotnij T. D. Generalizovaniy parodontit / T. D. Zabolotnij, A. V. Borisenko. – L'viv : GalDent, 2011. – 240 s.
3. Levickij A. P. Gepato-oral'nyj sindrom / A. P. Levickij, S. A. Dem'janenko. – Simferopol', 2012. – 140 s.
4. Sukmanskij O. I. Metod differencial'noj ocenki jemigracii lejkcocitov v polost' rta / O. I. Sukmanskij, R. D. Barabash, S. Ja. Klebanskaja // Patolog. fiziol. i jeksperim. terapija. – 1980. – № 5. – S. 76–77.
5. Pudjak V. Є. Imunologichni aspekti hvorob parodonta ta vnutrishnih organiv / V. Є. Pudjak, Ju. L. Bandrivs'kij, N. N. Bandrivs'ka // Visnik naukovih doslidzhen'. – 2011. – № 2. – S. 41–44.
6. Manchini G. M. Immunological quantitation of antigens by single radial immunodiffusion / G. M. Manchini, A. O. Garbonara // Immunochemistry. – 1965. – Vol. 6. – P. 234–235.

Summary

DYNAMICS OF IMMUNOLOGICAL INDICATORS AND WAYS OF THEIR CORRECTION IN ANIMALS WITH SIMULATED PERIODONTITIS BY ORAL AND INHALATION LOAD WITH PESTICIDES

Dyryk V. T., Dyryk O.-O. T.

Key words: periodontitis, pesticides, leukocytes, immunoglobulins.

People working in greenhouses demonstrate especially high prevalence of periodontal diseases. In Lviv region the frequency of periodontal diseases reaches up to 80–92%, and is particularly higher in workers of agroindustrial enterprises running up to 85–96%.

The immunological pathogenesis of the inflammatory and dystrophic-inflammatory periodontal diseases is triggered by the factors of cellular and humoral resistance. It has been established that generalized periodontitis is a pathological process resulted from both systemic and local impairment of immune mechanisms that in turn increases the influence of negative environmental factors.

The purpose of this work was to investigate the state of some indices of immunity in animals with experimental periodontitis under the influence of peroral and inhalation loading with pesticides.

Materials and methods. The experiments were conducted on white outbred rats-males weighing 160–180 g. During the experiment they were kept on the standard ration of vivarium. The study involved 120 animals. All animals were divided into 6 groups. All stages of the experiments were approved by the Bioethics Commission of Danylo Halytskyi Lviv National Medical University and carried out in accordance with the rules of the humane attitude to the experimental animals and International standards on the humane treatment of animals in accordance with the European Convention for the protection of vertebrate animals used for research and other scientific purposes (Strasbourg, 2005).

All experimental animals were divided into 6 groups, 20 rats in each of them. We evaluated white blood count of the experimental animals and IgA and IgG concentrations.

The treatment and preventive complex designed for the experimental animals of V and VI groups consisted of local and general treatment. The local treatment included irrigation of the oral cavity with 0.1% solution of chlorhexidine digluconate for 2 weeks, and gum appliques of "Solcoseryl–dental adhesive" once a day for 2 weeks. In turn, the general treatment included the administration of the diet supplement "Chlorella" (0.25 g per day) and "Succinic acid" (0.5 g per day) for 2 weeks; 0.05% solution of lysozyme hydrochloride in 0.3 ml for 2 weeks was added into drinking water.

To estimate the degree of reliability of our results the statistical processing of the findings obtained was conducted with methods of variation statistics.

Results and their discussion. The use of therapeutic and preventive complex (TPC) resulted in the decrease of quantitative content of leukocytes ($8.13 \pm 0.27 \times 10^9/l$) in the experimental animals of V. However, the obtained data by 9.42% exceeded the value in animals of I group, $p < 0.01$, but was by 37.85% lower than in animals with simulated periodontitis of II group, $p_1 < 0,01$.

The experimental animals of VI group demonstrated the decrease of leukocytes in the blood to $11.42 \pm 0.28 \times 10^9/l$. In this case, the obtained data were lower by 53,70% than in the intact animals of I group, $p < 0.01$, but by 12.70% less than in rats with simulated periodontitis of II group, $p_1 < 0,01$.

As a result of the use of therapeutic and preventive complex, the animals of V group, the level of IgA in the blood was 1.23 ± 0.05 g/l, which was by 13.99% lower than in rats with simulated periodontitis of II group, $p_1 < 0,05$, still remaining by 4.23% higher relative to the values in intact animals of I group, $p > 0.05$. The level of IgG in the experimental animals of V group decreased to 3.36 ± 0.04 g/l and was by 14.07% less than in rats of II group, $p_1 < 0.01$, but was by 5.0% higher compared to the values in the intact animals of I group, $p > 0.05$.

In animals of VI group, as a result of the use of TPC, the level of IgG amounted 3.40 ± 0.03 g/l, which was by 13.08% lower relative to the data in rats with simulated periodontitis of II group, $p_1 < 0,05$, but by 6.25% higher compared to the data in intact animals of I group, $p < 0.05$. After the use of TPC, the level of IgA in the serum of the animals of VI group decreased to 1.47 ± 0.03 g/l, and the obtained values were by 24.57% higher than in the intact animals of I group, $p < 0.01$ and were equal to the indices in rats with simulated periodontitis of II group, $p_1 > 0.05$.

Conclusions. Thus, the use of the treatment and preventive complex we designed can lead to more pronounced positive effect in the animals of V experimental group, where periodontopathogenic phenomena were combined with oral influence of pesticides. This was confirmed by the improvement of immunological status and compared with the data in the animals of II group with simulated periodontitis and was not significantly different from data in the intact rats. In the animals with simulated periodontitis subjected to inhalation influence of pesticides (VI group), the values of immunological parameters equal data in the rats with simulated periodontitis and do not reached the reference values that, probably, requires additional corrective measures.

УДК: 615.035.4

Дмитрієв Д.В.

МОРФОЛОГІЧНЕ ОБГРУНТУВАННЯ ВИКОРИСТАННЯ РЕГІОНАЛЬНОЇ АНАЛГЕЗІЇ ДО ЛІКУВАННЯ ГІПЕРАЛЬГЕЗІЇ

Вінницький національний медичний університет імені М. І. Пирогова МОЗ України

В дослідженні використано 40 нелінійних щурів. В якості моделі гіперальгезії використовували карагеніновий набряк (0,1 мл 1% р-н). Карагеніновий набряк відтворювали сублантарним введенням 0,05 мл 1% розчину карагеніну (Sigma, USA) в праву задню кінцівку тварини. Спостереження за розвитком простагландинового набряку у тварин обох статей проводили на 3-й годині (піку розвитку) після введення флогогену. Тварини були поділені на 3 групи. I – карагеніновий набряк без лікування (контроль), тваринам II групи внутрішньоочеревинно вводили, відповідно, фентаніл (5 мкг/кг), тваринам III групи вводили бупівакаїн (25 мг/кг, 1-2 мл) в перинеуральний простір. Використання високих доз фентанілу для знеболення у тварин може призводити до опіоїд-індукованої гіперальгезії, яка супроводжується морфологічними змінами в шкірі після введення карагеніну. На 3 годину після введення фентанілу спостерігались наступні морфологічні зміни - зона пошкодження була дуже поширеною, без чітких меж, із розвитком у центрі її некрозу (товщина шару некротизованих тканин складала до 5 мм) з вираженими перифокальними реактивними змінами у вигляді значного запалення (зона реактивних змін товщиною до 7 мм), мали місце суттєві порушення мікроциркуляції. Використання методів регіональної анальгезії з бупівакаїном практично повністю нівелює данні зміни.

Ключові слова: гіперальгезія, карагенін, набряк, регіональна анальгезія.

Вступ

Лікування болю, зокрема в післяопераційному періоді, традиційно включає опіоїдні [2, 4]. Неадекватна анальгезія в ранньому післяопераційному періоді погіршує перебіг і прогноз цього періоду у дітей і збільшує рівень післяопераційних ускладнень та сприяє розвитку гіперальгезії. Гіперальгезія – це стан підвищеної чутливості до болю, який виникає внаслідок інтенсивної ноцицептивної стимуляції або може бути індукований опіоїдними анальгетиками [7, 8]. Гіперальгезія реалізується переважно на рівні спинного мозку та асоціюється зі збільшенням інтенсивності болю, та, відповідно, розвитком стрес-відповіді на біль, підвищенням ризику хронізації болю, розвитком толерантності до опіоїдів та потребою у підвищенні доз [2, 4, 7].

Мета дослідження

Морфологічно обґрунтувати використання регіональної анальгезії в лікуванні гіперальгезії.

Матеріали та методи дослідження

В дослідженні використано 40 нелінійних щурів масою 20-25 г. В якості моделі гіперальгезії використовували карагеніновий набряк (0,1 мл 1% р-н). Карагеніновий набряк відтворювали сублантарним введенням 0,05 мл 1% розчину карагеніну (Sigma, USA) в праву задню кінцівку тварини [5]. Спостереження за розвитком простагландинового набряку у тварин обох статей проводили на 3-й годині (піку розвитку) після введення флогогену.

Тварини були поділені на 3 групи. I – карагеніновий набряк без лікування (контроль), тваринам II групи внутрішньоочеревинно вводили, відповідно, фентаніл (5 мкг/кг) [2-3], тваринам III групи вводили бупівакаїн (25 мг/кг, 1-2 мл) в перинеуральний простір [2]. Для проведення експерименту була напрацьована техніка проведення футлярної анестезії нижньої кінцівки у

щурів бупівакаїном. Для цього нижню кінцівку тварини розміщують у витягнутому положенні за віссю. Після обробки шкіри антисептиком (70% спирт), довгою голкою проходять по передньо-латеральній поверхні крізь м'які тканини паралельно стегновій кістці до верхньої її третини, поступово вводячи розчин анестетика. Досягнувши топографічної точки на межі верхньої та середньої третини стегна, вводиться решта розчину анестетика. Через 2-3 хвилини настає знечуження нижньої кінцівки щура (рис.1).



Рис. 1. Топографічна точка введення анестетика.

Забраний матеріал фіксувався 10% водним розчином нейтрального формаліну протягом 48 годин, потім він промивався проточною водою, в подальшому проводилось його зневоднення у системі багатоатомних спиртів і заливка в парафін за стандартною схемою. Приготовані напівтонкі зрізи товщиною 7 – 8 мкм забарвлювались гематоксиліном і еозином (основний метод за-

барвлення гістологічних препаратів) для оцінки патологічних змін та реакцій тканин при розвитку в них асептичного запалення, порушень мікрогемоциркуляції у відповідь на введення флогогену. Також гістологічні препарати, виготовлені зі шматочків тканин, взятих на 3-4 годину та 7-14-ту добу експерименту, окрім традиційного методу забарвлення гематоксиліном та еозином, сріблились за методом Фута для визначення розвитку в тканинах у процесі розрішення запалення дрібних нервових закінчень та патологічних їх змін. Мікроскопію гістологічних препаратів проводили за допомогою світлового мікроскопа OLIMPUS BX 41 із застосуванням збільшень у 40, 100, 200 та 400 разів. При мікроскопії проводилась оцінка стану та складу тканин у вогнищі запалення, наявність патологічних і репаративних змін, їх характер.

Статистичну обробку отриманих даних проводили із застосуванням методів варіаційної статистики за допомогою програми «Statistica 5.5» (належить ЦНІТ ВНМУ імені М.І.Пирогова, ліцензійний №АХХR910A374605FA). Оцінювали та визначали середні значення, стандартні відхилення та похибки середнього. Вірогідність різниць значень між кількісними величинами в разі відповідності розподілів нормальному визначали критеріями Ст'юдента та Фішера. Вірогідними вважались відмінності при $p < 0,05$.

Результати та їх обговорення

На 3 годину експерименту в першій групі тварин у тканинах визначались такі зміни. Зона некротизованих тканин була значною та складала 1,5 мм, також мала місце зона реактивних змін в оточуючих тканинах, її поширеність складала 2,5-3 мм, значними були вираженість запалення, набряку, порушень мікроциркуляції. Зона пошкодження була без чітких меж, із розвитком у центрі її некрозу з перифокальними реактивними змінами у вигляді запалення, порушень мікроциркуляції. Епідерміс в зоні ураження був з дистрофічними змінами у вигляді нерівномірного забарвлення ядер, їх балонної дистрофії, деякі епітеліоцити по самому краю перебували у стані некробіозу. Крайові відділи епідермісу дещо потовщені, із більш густим розташуванням ядер та дистрофічними змінами епітеліоцитів. Дерма під епітелієм складалась із спрямованих у різних напрямках пучків колагенових та еластичних волокон. У власне дермі розташовувались додатки шкіри - волосяні фолікули, сальні та потові залози. Судини у дермі в зоні ураження були паретично розширені, з вираженими дистрофічними змінами ендотелію, повнокровні, з крайовим стоянням лейкоцитів у них. Навколо додатків шкіри та периваскулярно визначались невеликі скупчення одноядерних клітин – лімфоцитів та клітин моноцитарного ряду з наявністю поодиноких лейкоцитів. У дермі та гіподермі спостерігалось незначне накопичення набрякової рідини на відміну від тварин другої групи, як один із

проявів розладів мікрогемоциркуляції з незначним розволокненням колагенових і еластичних волокон власне дерми. В набряковій рідині також зустрічались одноядерні клітини типу моноцитів крові, лімфоцитів, поодинокі сегментоядерні лейкоцити (рис. 2).

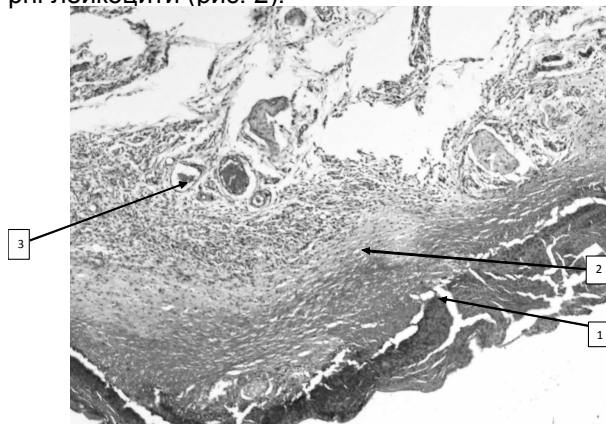


Рис.2. Ділянка шкіри в зоні запалення на 3 годину від початку експерименту, група карагеніну. Гематоксилін-еозин. $\times 100$.

- 1- формування зони некрозу; 2- незначний набряк, розшарування дерми;
- 3-повнокрів'я судин дерми з незначною периваскулярною лімфолейкоцитарною інфільтрацією.

На 3 годину після ведення фентанілу у тварин другої групи спостерігались наступні морфологічні зміни у тканинах. Вони були більш виражені, ніж у тварин другої групи. Зона пошкодження була поширеною, без чітких меж, із розвитком у центрі її некрозу (товщина шару некротизованих тканин складала 2,5 мм) з перифокальними реактивними змінами у вигляді запалення (зона реактивних змін товщиною до 5 мм), порушень мікроциркуляції. Епідерміс в зоні ураження був з вираженими дистрофічними змінами у вигляді нерівномірного забарвлення ядер, їх балонної дистрофії, деякі епітеліоцити по самому краю перебували у стані некробіозу. Крайові відділи епідермісу дещо потовщені, із більш густим розташуванням ядер та дистрофічними змінами епітеліоцитів. Дерма під епітелієм складалась із спрямованих у різних напрямках пучків колагенових та еластичних волокон. У власне дермі розташовувались додатки шкіри - волосяні фолікули, сальні та потові залози. Судини у дермі в зоні ураження були паретично розширені, з вираженими дистрофічними змінами ендотелію, повнокровні, з крайовим стоянням лейкоцитів у них. Навколо додатків шкіри та периваскулярно визначались невеликі скупчення одноядерних клітин – лімфоцитів та клітин моноцитарного ряду з наявністю поодиноких лейкоцитів. У дермі та гіподермі спостерігалось накопичення набрякової рідини як один із проявів розладів мікрогемоциркуляції з розволокненням колагенових і еластичних волокон власне дерми. В набряковій рідині також зустрічались одноядерні клітини типу моноцитів крові, лімфоцитів, поодинокі сегментоядерні лейкоцити (рис. 3).

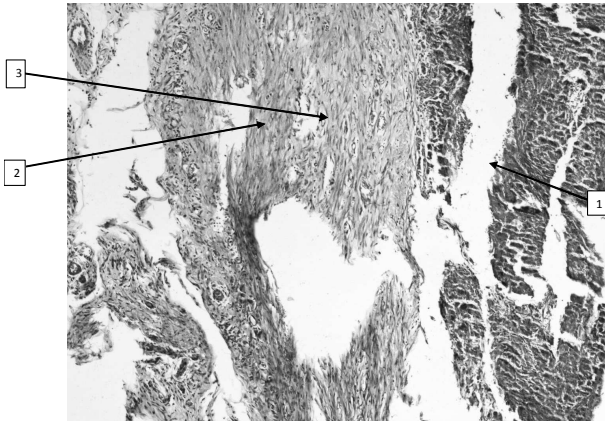


Рис.3. Ділянка шкіри в зоні запалення на 3 годину від початку експерименту, група фентанілу. Гематоксилін-еозин. x100.

1- формування зони некрозу; 2- набряк, розшарування дерми; 3-повнокрів'я судин дерми з незначною периваскулярною лімфолейкоцитарною інфільтрацією.

Таким чином, через 3 години після введення фентаніла в уражених тканинах спостерігаються ранні стадії запального процесу у вигляді ознак альтерації, що переважають, та визначаються початкові ознаки ексудативного процесу.

На 3-ю годину експерименту в третій групі тварин у тканинах визначались такі патологічні зміни. Зона пошкодження була тонкою, без чітких меж, із розвитком у центрі її некрозу з перифокальними реактивними змінами у вигляді запалення та незначних порушень мікроциркуляції. Товщина зони некрозу складала 0,02 мм, зона реактивних змін – 2 мм. Епідерміс в зоні ураження також був з незначними дистрофічними змінами у вигляді нерівномірного забарвлення ядер, балонної дистрофії окремих ядер, деякі епітеліоцити по самому краю перебували у стані некробіозу. Крайові відділи епідермісу були дещо потовщені, із більш густим розташуванням ядер та дистрофічними змінами епітеліоцитів. Дерма під епітелієм складалась із спрямованих у різних напрямках пучків колагенових та еластичних волокон. У власне дермі розташовувались додатки шкіри - волосяні фолікули, сальні та потові залози. Розлади мікроциркуляції були мало виражені в порівнянні з такими у тварин третьої експериментальної групи. Судини у дермі в зоні ураження були дещо розширені, з незначними дистрофічними змінами ендотелію, помірно повнокровні, з крайовим стоянням лейкоцитів у деяких з них. Навколо додатків шкіри та периваскулярно визначались поодинокі одноподібні клітини – лімфоцити та клітини моноцитарного ряду з домішкою поодиноких лейкоцитів. Це пояснюється впливом бупівакаїну на мікроциркуляторне русло, що сприяло покращенню мікроциркуляції. Завдяки цьому у дермі та гіподермі спостерігалось незначне накопичення набрякової рідини (на відміну від тварин другої та третьої групи) з незначним розволокненням колагенових і еластичних волокон власне дерми. В набряковій рідині також зустрічались одноподібні клітини типу моноцитів крові, лімфоцитів, поодинокі сегментоядерні лейкоцити. (Рис. 4.)

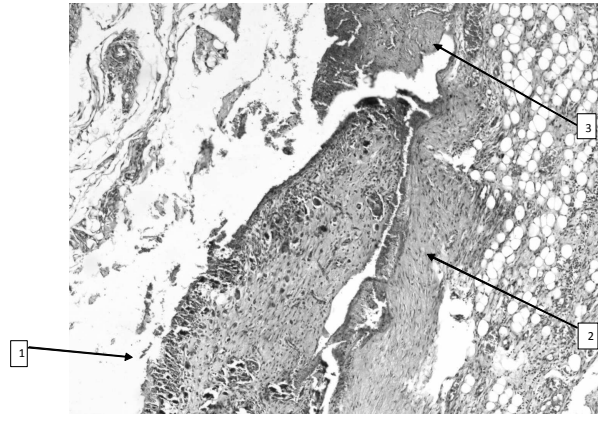


Рис.4. Ділянка шкіри в зоні запалення на 3 годину від початку експерименту, група регіональної аналгезії. Гематоксилін-еозин. x100.

1- формування зони некрозу; 2- помірний набряк, незначне розшарування дерми, та гіподерми; 3- повнокрів'я судин дерми з незначною периваскулярною лімфолейкоцитарною інфільтрацією.

Таким чином, дані зміни свідчать про повне розривання запалення з формуванням сполучнотканинного рубця, в якому спостерігаються процеси його ремоделювання. У третій групі тварин в результаті розривання запалення також утворюється повноцінний рубець з додатками шкіри без запальних змін та розладів мікрогемодинаміки. Найкращі результати відмічаються в групі піддослідних тварин, яким використовували знеболення методом регіональної аналгезії, найгірші – в групі фентанілу.

Висновки

1. Використання високих доз фентанілу для знеболення у тварин може призводити до опіоїд-індукованої гіпералгезії, яка супроводжується значними морфологічними змінами в шкірі після введення карагеніну .

2. На 3 годину після введення фентанілу спостерігались наступні морфологічні зміни у тканинах тварин: зона пошкодження була дуже поширеною, без чітких меж, із розвитком у центрі її некрозу (товщина шару некротизованих тканин складала до 5 мм) з вираженими перифокальними реактивними змінами у вигляді значного запалення (зона реактивних змін товщиною до 7 мм), мали місце суттєві порушення мікроциркуляції. В свою чергу, використання методів регіональної аналгезії з бупівакаїном практично повністю нівелює данні зміни.

Література

1. Кучин Ю.Л. Опіоїд-індукована гіпералгезія під час анальгоседації у пацієнтів з черепно-мозковою травмою / Ю.Л. Кучин, Ф.С. Глумчер, К.Ю. Белка // Біль, знеболювання та інтенсивна терапія. – 2012. – №1 (Д). – С. 254 –257.
2. Кучин Ю.Л. Стрес-індукована гіпералгезія у пацієнтів з множинною травмою / Ю.Л. Кучин // Біль, знеболювання та інтенсивна терапія. – 2013. – №2 (Д). – С. 262–266.
3. Лесной И. И. Предупреждение развития хронического послеоперационного синдрома у хирургических больных / И. И. Лесной, В. И. Черный, К. Ю. Белка // Український журнал екстремальної медицини ім. Г. О. Можаява. – 2012. – Т. 13, № 3. – С. 28 – 32.
4. Региональная анестезия в педиатрии [Айзенберг В.П., Ульрих Г.Э., Цыпин Л.Е. и др.]. – СПб.: Синтез Бук, 2012. – 304 с.

5. Доклінічні дослідження лікарських засобів / О. В. Стефанов. – Київ, 2001. – С. 77 – 95.
6. Angst M.S. Opioid-induced hyperalgesia / M.S. Angst, J.D. Clark // *Anesthesiology*. – 2006. – Vol. 104. – P. 570–587.
7. Lavand'homme P. K. Intraoperative epidural analgesia combined with ketamine provides effective preventive analgesia in patients undergoing major digestive surgery / P. Lavand'homme, M. D. Kock, H. Waterloos // *Anesthesiology*. – 2005. – Vol. 103 (4). – P. 813–820.
8. Wilder-Smith O.H. Postoperative hyperalgesia: its clinical importance and relevance / O.H. Wilder-Smith, L. Arendt-Nielsen // *Anesthesiology*. – 2006. – Vol. 104 (3). – P. 601–607.
3. Lesnoj I. I. Preduprezhdenie razvitiya hronicheskogo posleoperacionnogo sindroma u hirurgicheskikh bol'nyh / I. I. Lesnoj, V. I. Chernij, K. Ju. Belka // *Ukraïns'kij zhurnal ekstremal'noï medicini im. G. O. Mozhaeva*. – 2012. – T. 13, № 3. – S. 26 – 32.
4. Regional'naja anesteziya v pediatrii [Ajzenberg V.L., Ul'rih G.Je., Cypin L.E. i dr.]. – SPb.: Sintez Buk, 2012. – 304 s.\
5. Doklinichni doslidzhennja likars'kih zasobiv / O. V. Stefanov. – Kiïv, 2001. – S. 77 – 95.
6. Angst M.S. Opioid-induced hyperalgesia / M.S. Angst, J.D. Clark // *Anesthesiology*. – 2006. – Vol. 104. – P. 570–587.
7. Lavand'homme P. K. Intraoperative epidural analgesia combined with ketamine provides effective preventive analgesia in patients undergoing major digestive surgery / P. Lavand'homme, M. D. Kock, H. Waterloos // *Anesthesiology*. – 2005. – Vol. 103 (4). – P. 813–820.
8. Wilder-Smith O.H. Postoperative hyperalgesia: its clinical importance and relevance / O.H. Wilder-Smith, L. Arendt-Nielsen // *Anesthesiology*. – 2006. – Vol. 104 (3). – P. 601–607.

References

1. Kuchin Ju.L. Opioid-indukovana giperalghezija pid chas anal'gosedacii u pacientiv z cherepno-mozkovoju travmoju / Ju.L. Kuchin, F.S. Glumcher, K.Ju. Belka // *Bil', zneboljuvannja ta intensivna terapija*. – 2012. – №1 (D). – S. 254–257.
2. Kuchin Ju.L. Stres-indukovana giperalghezija u pacientiv z mnozhinnoju travmoju / Ju.L. Kuchin // *Bil', zneboljuvannja ta intensivna terapija*. – 2013. – №2 (D). – S. 262–266.
3. Lesnoj I. I. Preduprezhdenie razvitiya hronicheskogo posleoperacionnogo sindroma u hirurgicheskikh bol'nyh / I. I. Lesnoj, V. I. Chernij, K. Ju. Belka // *Ukraïns'kij zhurnal ekstremal'noï medicini im. G. O. Mozhaeva*. – 2012. – T. 13, № 3. – S. 26 – 32.
4. Regional'naja anesteziya v pediatrii [Ajzenberg V.L., Ul'rih G.Je., Cypin L.E. i dr.]. – SPb.: Sintez Buk, 2012. – 304 s.\
5. Doklinichni doslidzhennja likars'kih zasobiv / O. V. Stefanov. – Kiïv, 2001. – S. 77 – 95.
6. Angst M.S. Opioid-induced hyperalgesia / M.S. Angst, J.D. Clark // *Anesthesiology*. – 2006. – Vol. 104. – P. 570–587.
7. Lavand'homme P. K. Intraoperative epidural analgesia combined with ketamine provides effective preventive analgesia in patients undergoing major digestive surgery / P. Lavand'homme, M. D. Kock, H. Waterloos // *Anesthesiology*. – 2005. – Vol. 103 (4). – P. 813–820.
8. Wilder-Smith O.H. Postoperative hyperalgesia: its clinical importance and relevance / O.H. Wilder-Smith, L. Arendt-Nielsen // *Anesthesiology*. – 2006. – Vol. 104 (3). – P. 601–607.

Реферат

МОРФОЛОГИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ РЕГИОНАЛЬНОЙ АНАЛГЕЗИИ В ЛЕЧЕНИИ ГИПЕРАЛГЕЗИИ

Дмитриев Д.В.

Ключевые слова: гипералгезия, карагенин, отёк, региональная аналгезия.

В исследовании использовано 40 нелинейных крыс. В качестве модели гипералгезии использовали карагениновый отёк (0,1 мл 1% р-ра). Карагениновый отёк воспроизводили сублантарным введением 0,05 мл 1% р-ра карагенина (Sigma, USA) в правую заднюю конечность животного. Наблюдения за развитием простогландинового отёка у животных обеих полов проводили на 3-ем часу (пике развития) после введения флогогена. Животные были поделены на 3 группы. I – карагениновый отёк без лечения (контроль), животным II группы внутривентриально вводили, соответственно, фентанил (5 мкг/кг), животным III группы вводили бупивакаин (25 мг/кг, 1-2мл) в перинеуральное пространство. Использование высоких доз фентанила для обезболивания у животных может приводить к опиоид-индуцированной гипералгезии, которая сопровождается морфологическими изменениями в коже после введения карагенина. На 3 - ем часу после введения фентанила наблюдались следующие морфологические изменения: зона повреждения была очень распространена, без четких границ, с развитием в центре неё некроза (толщина слоя некротизированных тканей составляла до 5 мм) с выраженными перифокальными реактивными изменениями в виде значительного воспаления) зона реактивных изменений толщиной до 7мм), имели место существенные нарушения микроциркуляции. Использование методов региональной аналгезии с бупивакаином практически полностью нивелирует данные.

Summary

MORPHOLOGICAL SUBSTANTIATION OF FIELD BLOCK ANALGESIA IN HYPERALGESIA TREATMENT

Dmytriiev D.V.

Key words: hyperalgesia, carrageenan, edema, regional analgesia.

The study involved 40 non-linear rats. As a model of hyperalgesia we used carrageenan-induced edema (0,1 ml, 1% sol.). Carrageenan edema was modelled by sublantar injection of 0,05 ml of 1% carrageenan solution (Sigma, USA) in the animal's right hind limb. Observation of the prostaglandin edema development in the animals of both sexes was conducted at the 3rd hour (development pick) after the flogogen injection. Animals were divided into 3 groups: I group involved animals with carrageenan edema without any treatment (control group), animals of the II group were injected fentanyl (5 mcg/kg) intraperitoneally, the animals of the III group were injected bupivacaine (25 mcg/kg, 1-2 ml) in the perineural area. Using of fentanyl in high doses in animals can lead to opioid-induced hyperalgesia, which is accompanied by skin morphological changes after carrageenan injection. On the 3rd hour after fentanyl injection next morphological changes were observed: alteration zone was very spread, without clear borders, with the necrosis development in its centre (thickness of necrosis tissue was under 5 mm) with expressed perifocal reactive changes in the form of marked inflammation (reactive changes zone thickness under 7 mm), significant microcirculation disturbances were noticed as well. Using local analgesia methods with bupivacaine almost completely reduces these changes.

УДК 616.12-008.331.1:57.085):577.115.3:615.272.4

Довгань Р.С., Загородний М.І., Брюзгіна Т.С., Горчакова Н.О.

ВИВЧЕННЯ ДІЇ МЕТАБОЛІТНИХ ПРЕПАРАТІВ НА ЖИРНОКИСЛОТНИЙ СКЛАД ЛІПІДІВ ТКАНИН ЩУРІВ ЗІ СПОНТАННОЮ АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ

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

Досліджений вплив кверцетину та ТТЗ на жирнокислотний склад ліпідів нирок та серця гіпертензивних щурів протягом 3х місяців. Встановлено, що при артеріальній гіпертензії падає рівень насичених жирних кислот, підвищується ненасичених. Кверцетин та тіотриазолін диференційовано нормалізують співвідношення насичених і ненасичених жирних кислот в тканинах нирок та серці щурів зі спонтанною артеріальною гіпертензією.

Ключові слова: жирнокислотний склад ліпідів, кверцетин, тіотриазолін, спонтанна артеріальна гіпертензія.

Дана робота є фрагментом НДР «Експериментальне обґрунтування комбінованого застосування кардіотропних препаратів» № держ. реєстрації 0111U009417.

Вступ

За останні роки вчені світу продовжують проводити дослідження по вивченню різних аспектів патогенезу артеріальної гіпертензії (АГ) та пошуку раціональних комбінацій фармакотерапії, що зумовлено значним зростанням кількості даного захворювання та недостатньою ефективністю фармакотерапії [1, 2, 18, 19].

В експерименті та клініці дослідження генетичної природи АГ проводять по трьом основним напрямкам: моделі спадкової спонтанної АГ у щурів, симптоматичної форми АГ та есенціальної АГ у людей. Спонтанна АГ у щурів є експериментальною моделлю, що за патогенетичними механізмами найбільш відповідає АГ у людей. Тому в усьому світі на даній моделі вивчають патогенетичні механізми розвитку даної патології та ефективність фармакотерапії антигіпертензивними засобами [14]. Але патогенетичні механізми розвитку та вплив препаратів на патогенетичні мішені при АГ досліджені недостатньо [1, 2].

Моделі АГ у щурів отримані за допомогою селекції тварин з підвищеним артеріальним тиском (АТ) в неінбредній популяції, що дозволило вивести тварин з вродженим підвищеним тиском. Найбільш вивченими є лінії SHR, SHR/stroke-prone (SP), Lyone та лінія чутливих до солі щурів Dahl. Однак, слід визнати, що, незважаючи на безумовну важливість всіх генетичних досліджень, які проводяться на щурах, результати експериментів поки що не наблизили нас суттєво до розуміння генетичної природи АГ у людини [5].

Важливу роль ліпідів в організмі у значній мірі обумовлює їх участь у підтримці цілісності та метаболічної активності мембранних структур і у здійсненні енергетичних функцій [3]. При артеріальній гіпертензії порушується співвідношення в міокарді насичених, ненасичених жирних кислот, що сприяє розвитку оксидативного стресу, пошкодженню мітохондрій мембран і інших органел [15]. Тому одним із наслідків підвищення АТ є ураження внутрішніх органів: серця, мозку, нирок, а також судин [11].

Артеріальна гіпертензія (АГ) характеризується не тільки високою поширеністю у світі, але й призводить до значного погіршення якості життя

хворих за рахунок тяжкості наслідків її неефективного лікування: інфаркту міокарда, інсультів, хронічної ниркової недостатності (ХНН) і захворювань периферичних артерій, що обумовлює значні медичні, соціальні та економічні проблеми. Дані доказової медицини демонструють, що адекватне лікування АГ, тобто стабільне зниження АТ до цільового рівня, суттєво знижує ризик ускладнень і збільшує тривалість життя пацієнтів [11].

За сучасним представленням лікування артеріальної гіпертензії повинне приводити не тільки до зниження артеріального тиску, але й до гальмування поразки органів-мішеней, запобіганню розвитку ускладнень і зниженню смертності хворих [20].

Вирішити дану проблему можна за допомогою метаболітних та метаболітотропних препаратів, які мають високу антиоксидантну ефективність, а також викликають мінімальну кількість побічних ефектів [16]. Такими представниками є препарат рослинного походження кверцетин та синтетичний засіб тіотриазолін.

В основі протекторної дії тіотриазоліну при ішемії лежить його властивість активувати анаеробний гліколіз, знижувати ступінь пригнічення окисних процесів у циклі Кребса зі збереженням внутрішньоклітинного фонду АТФ та підвищенням рівня глікогену, стабілізувати мембрани клітин [4, 6].

Тіотриазолін стимулює активність антиоксидувальних ферментів – супероксиддисмутази і каталази, гальмує утворення початкових і кінцевих продуктів реакції переокисного окиснювання ліпідів у патологічно змінених тканинах, вміст вільних жирних кислот, захищаючи цим структурно-функціональну цілісність мембрани клітин. Препарат запобігає швидкому виснаженню енергетичних ресурсів клітин і переходу їхнього метаболізму на енергетично менш вигідний анаеробний шлях окиснювання глюкози. Крім антиоксидантної, препарат виявляє антигіпоксичну, кардіо-, нейро-, гепатопротекторну активність [12].

Кверцетин, природний біофлавоноїд, має пряму антиоксидантну дію, зменшуючи накопичення продуктів ПОЛ, а також захищає від окиснення аскорбінову кислоту і адреналін, продукти

перетворення яких стимулюють процеси ліпідопереокиснення. Це пояснює кардіопротекторну дію кверцетину при доксорубіциновій кардіоміопатії, гострому коронарному синдромі, атеросклерозі [10]. У механізмі протизапальної та протиалергічної дії кверцетину основна роль належить впливу на метаболізм арахідонової кислоти, зокрема, інгібіції циклооксигенази та ліпоксигенази. Також протизапальна активність препарату може пов'язуватись з його інгібуючою дією на гіалуронідазу і процеси окисного фосфорилування [17]. Для кверцетину, як представника флавоноїдів, характерна цікава властивість – блокувати транспортні системи, які переносять в організмі токсичні речовини, зменшуючи їх негативний вплив на людину. У щурів застосування кверцетину в розчині веде до пониження кількості пошкоджених хлоридом ртуті кардіоміоцитів [7]. Відомо також, що кверцетин впливає на ферментативні системи, імунні та обмінні процеси в організмі [8].

Кверцетин – інгібітор оксидазних ферментів, особливо ліпоксигеназ, завдяки цьому проявляє антиоксидантні властивості, а останнім часом встановлено, що препарат також сприяє підвищенню вмісту окису азоту в ішемізованих клітинах.

Однак зміни ліпідного обміну в патогенезі спонтанної АГ у щурів, а також вплив на ці процеси тіотриазоліну та кверцетину вивчені недостатньо.

Мета дослідження

Метою наших досліджень було вивчення змін жирнокислотного складу ліпідів тканин гіпертензивних щурів до і після лікування метаболітними препаратами (кверцетином, тіотриазоліном) методом газорідної хроматографії.

Об'єкт і методи дослідження

Дослідження виконані на 28 експериментальних щурах обох статей, з яких 21 щур був лінії НІСАГ (генетично обумовлена спонтанна артеріальна гіпертензія), а 7 щурів інтактних лінії Вістар. Всі тварини були масою 180-300 г, з систолічним тиском – 100-105 мл.рт.ст. (інтактні) та 170-180 мл.рт.ст. (артеріальна гіпертензія), які утримувались у віварії НМУ ім. О.О. Богомольця. Утримання тварин та експерименти проводили-

ся відповідно до положень «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментів та інших наукових цілей» (Страсбург, 2005), «Загальних етичних принципів експериментів на тваринах», ухвалених П'ятим національним конгресом з біоетики (Київ, 2013).

При проведенні експерименту виділяли 4 групи тварин:

1. група – інтактні тварини,
2. група – гіпертензивні тварини (АГ)
3. група – лікування кверцетином (внутрішньоочеревинно), протягом 3 місяців, доза 25 мг/кг
4. група – лікування тіотриазоліном (ТТЗ)внутрішньоочеревинно, протягом 3 місяців, доза 25 мг/кг.

Тварин декапітували під хлоридно-уретановим наркозом. Тканини нирок та серця гомогенізували у фізіологічному розчині, підготовку біологічного матеріалу і газохроматографічний аналіз ліпідів тканин проводили за методикою І.С.Чекман [9].

У спектрі ЖК ліпідів було ідентифіковано 9 найбільш інформативних ЖК: С14:0 – міристинову, С15:0 – пентадеканову, С16:0 – пальмітинову, С 17:0 – маргарінову, С 18:0 – стеаринову серед насичених ЖК; С 18:1 – олеїнову, С 18:2 – лінолеву, С 18:3 – ліноленову, С 20:4 – арахідонову серед ненасичених.

Піки ЖК ідентифікували шляхом порівняння з часом утримання піків стандартних ЖК. Кількісну оцінку ліпідів тканин нирок та серця щурів проводили методом нормування площин піків етильованих похідних ЖК і визначали їх склад у відсотках. Отримані результати обробляли методом варіаційної статистики з використанням t-критерію Стьюдента.

Результати дослідження та їх обговорення

У гіпертензивних тварин при порівнянні з контролем в нирках знижується вміст стеаринової ЖК на 29%, спостерігається тенденція до зменшення олеїнової ЖК, а також збільшується рівень лінолевої кислоти на 29% та арахідонової – на 12% (табл.1). Має місце зростання ненасиченості і рівня ПНЖК.

Таблиця 1
Вплив кверцетину та тіотриазоліну на жирнокислотний склад ліпідів нирок щурів з артеріальною гіпертензією (%)

Назва ЖК	Нирки			
	Інтактні	АГ	Кверцетин	ТТЗ
С14:0	1,6±0,3	1,6±0,3	1,5±0,3	1,0±0,4
С15:0	1,2±0,3	0,5±0,1	0,3±0,1	0,3±0,1
С16:0	20,7±1,0	20,0±1,0	19,6±1,5	21,5±1,3
С17:0	0,4±0,1	0,7±0,3	0,4±0,1	0,3±0,1
С18:0	11,6±0,8	8,2±1,0*	11,9±0,9**	10,4±0,9**
С18:1	12,9±1,0	10,0±0,8	17,6±1,0**	11,5±1,0
С18:2	8,9±0,9	11,5±1,0*	14,0±1,0**	11,9±1,1
С18:3	0,6±0,1	0,5±0,1	0,4±0,1	0,3±0,1
С20:4	42,0±1,0	47,0±1,5*	34,3±1,5**	42,8±1,5
Σ нас.	35,5±2,0	31,0±1,8*	33,7±2,0	33,5±1,8
Σ ненас.	64,4±2,0	69,0±1,8*	66,3±2,0	66,5±1,8
Σ ПНЖК	51,5±1,8	54,0±1,6*	48,7±1,8**	55,0±1,6

Примітка: *P<0,05 порівняно з контролем; **P<0,05 порівняно з артеріальною гіпертензією.

Таким чином, при АГ у щурів підвищений вміст ненасичених ЖК на фоні зниження насиченості ліпідного компоненту нирок.

Після 3-х місячного лікування кверцетином в нирках експериментальних щурів нормалізується вміст ЖК – стеаринової зростає на 45%, олеїнової ЖК на 76% через те, що вона може бути попередником арахідонової кислоти, та знижується вміст арахідонової ЖК на 27%, що обумовлює нормалізацію відношення насичених і ненасичених ЖК, а також рівень ПНЖК зрівняється з контролем.

Після 3-х місячного лікування ТТЗ в нирках експериментальних щурів також спостерігається нормалізація жирнокислотного складу ліпідів. Так, вміст пальмітинової кислоти підвищується на 27%, також спостерігається тенденція до підвищення олеїнової кислоти, вміст арахідонової ЖК проявляє тенденцію до пониження.

Таким чином, результати дослідження дозволяють зробити висновок, що кверцетин та ТТЗ диференційовано впливають на жирнокислотний

склад ліпідів нирок при АГ.

У гіпертензивних тварин при порівнянні з контролем в серці достовірно понижується вміст пальмітинової кислоти на 34%, спостерігається тенденція до пониження стеаринової кислоти та зростає рівень арахідонової ЖК на 31%, що обумовлює зростання ненасиченості ліпідного комплексу серця і рівня ПНЖК за рахунок арахідонової ЖК (табл. 2).

Таким чином, при АГ у щурів в серці завищений вміст ненасичених ЖК на фоні зниженого вмісту насичених ЖК. кверцетин підвищує рівень пальмітинової кислоти на 67%, понижує вміст арахідонової на 26%. Після 3х місячного лікування ТТЗ в серці експериментальних щурів певною мірою нормалізується жирнокислотний склад ліпідів. Так, вміст пальмітинової ЖК зростає на 61%, а арахідонової понижується на 39%. Препарати нормалізують суму насичених, ненасичених, поліненасичених жирних кислот в нирках і міокарді.

Таблиця 2

Вплив кверцетину та тіотриазоліну на жирнокислотний склад ліпідів серця щурів з артеріальною гіпертензією (%)

Назва ЖК	Серце			
	Інтактні	АГ	Кверцетин	ТТЗ
C14:0	1,3±0,3	1,3±0,3	1,6±0,1	1,5±0,3
C15:0	0,6±0,1	0,5±0,1	1,0±0,1	0,8±0,1
C16:0	20,8±1,0	13,7±1,0*	23,1±1,0**	22,0±1,0**
C17:0	0,4±0,1	0,3±0,1	0,7±0,1	1,0±0,1
C18:0	12,7±1,0	10,9±1,0	9,4±0,7	13,0±0,9
C18:1	8,3±0,8	7,7±1,0	11,2±1,1	9,3±0,7
C18:2	18,8±1,3	17,4±1,0	16,8±1,1	19,3±1,3
C18:3	0,4±0,1	0,4±0,1	0,6±0,1	1,0±0,1
C20:4	36,6±1,8	47,8±1,5*	35,6±1,5**	32,1±1,5**
Σ нас.	35,6±1,6	26,7±1,8*	35,8±1,8**	38,3±1,6**
Σ ненас.	64,1±1,6	73,3±1,8*	64,2±1,8**	61,7±1,6**
Σ ПНЖК	55,8±1,3	65,6±1,5*	53,0±1,6**	52,4±1,5**

Примітка: *P<0,05 порівняно з контролем; **P<0,05 порівняно з артеріальною гіпертензією.

Таким чином, проведені дослідження дозволяють зробити висновок, що кверцетин та ТТЗ ефективно впливають на жирнокислотний склад ліпідів нирок та серця щурів при АГ. Можливо, ці лікарські засоби запобігають розпаду фосфоліпідів, стабілізують мембрани клітин, пригнічуючи вільнорадикальне окиснення, що пов'язане зі здатністю модулювати інозитидний ліпідний цикл та в цілому сигнальну систему клітин.

Висновки

1. При артеріальній гіпертензії в нирках щурів понижується вміст стеаринової ЖК на 29%, спостерігається тенденція до зменшення олеїнової ЖК, а також збільшується рівень лінолевої кислоти на 29% та арахідонової на 12%. В міокарді щурів понижується вміст пальмітинової кислоти на 34%. Спостерігається тенденція до пониження стеаринової кислоти та зростає рівень арахідонової ЖК на 31%.

2. Кверцетин в нирках щурів з АГ підвищує рівень стеаринової кислоти на 45%, олеїнової на 76%, понижує вміст арахідонової ЖК на 27%. В серці щурів з АГ кверцетин підвищує рівень па-

льмітинової кислоти на 67%, понижує вміст арахідонової на 26%.

3. Тіотриазолін в нирках щурів з АГ підвищує рівень пальмітинової кислоти на 27%, викликає тенденцію до підвищення олеїнової та арахідонової кислот. В серці щурів тіотриазолін підвищує вміст пальмітинової кислоти на 61% та понижує рівень арахідонової кислоти на 39%.

Перспективи подальших досліджень

В подальшому планується встановити вплив метаболітичних препаратів разом з антигіпертензивними засобами І лінії (бета-адреноблокаторами, антагоністами кальцію, інгібіторами АПФ і діуретиками) на жирнокислотний склад ліпідів щурів зі спонтанною артеріальною гіпертензією.

Література

1. Амосова Е.Н. Лечение артериальной гипертензии 2010: комментарии к основным положениям последних (2009) рекомендаций Европейского общества кардиологов и Европейского общества гипертензии. Часть первая. Консерватизм. Цели лечения и клиническая эффективность основных классов антигипертензивных препаратов / Е.Н. Амосова // Серце і судини. – 2010. – № 3. – С. 5-16.

2. Амосова Е.Н. Лечение артериальной гипертензии 2010: комментарии к основным положениям последних (2009) рекомендаций Европейского общества кардиологов и Европейского общества гипертензии. Часть вторая. Фокус на комбинированную антигипертензивную терапию / Е.Н. Амосова // Серце і судини. – 2010. – № 3. – С. 17-28.
3. Афонина Г.Б. Липиды, свободные радикалы и иммунный ответ / Г.Б. Афонина, А.А. Кугон. – К. : НМУ, 2000. – 285 с.
4. Беленичев И.Ф. Механизмы энерготропного и антиоксидантного действия тиазидолидина / И.Ф. Беленичев, И.А. Мазур, Н.А. Волошин [и др.] // Фармакологія і лікарська токсикол. – 2010. – № 1-2. – С. 19-21.
5. Бойцов С.А. Десять лет поиска генетической основы гипертонической болезни: трудности и перспективы / С.А. Бойцов // Артериальная гипертензия. – 2002. – № 5. – С. 157-160.
6. Визир В.А. Антиишемическая эффективность тиазидолидина у пациентов с ишемической болезнью сердца: результаты рандомизированного плацебо-контролируемого исследования / В.А. Визир, И.Н. Волошина, А.В. Демиденко [и др.] // Запорожский мед. журнал. – 2010. – Т. 12, № 5. – С. 14-18.
7. Каминский Р.Ф. Изменения в миокарде при хроническом воздействии хлорида руты и исследование унитиола и кверцетина в качестве кардиопротекторов / Р.Ф. Каминский // Укр. журнал з проблем медицини праці. – 2010. – № 2. – С. 43-47.
8. Мамчур В.И. Захисна дія препарату кверцетину в умовах моделювання гострого іммобілізаційного стресу / В.И. Мамчур В.Ю. Слесарчук // Фармакологія та лікарська токсикологія. – 2008. – № 2-3. – С. 38-42.
9. Пузиренко А.М. Вплив антигіпертензивних та метаболітотропних препаратів на жирнокислотний склад ліпідів кардіоміоцитів у щурів зі спонтанною артеріальною гіпертензією / А.М. Пузиренко, І.С. Чекман, Т.С. Брюзгіна, Н.О. Горчакова // Укр. біохім. журн. – 2013. – Т. 85, № 4. – С. 67-74.
10. Роговский В.С. Перспектива применения препаратов кверцетина для профилактики и лечения атеросклероза / В.С. Роговский, А.И. Матюшин, Н.Л. Шимановский // Межд. мед.журнал. – 2011. – № 3. – С. 114-118.
11. Сиренко Ю.Н. Современная стратегия антигипертензивной терапии фиксированными комбинациями / Ю.Н. Сиренко // Артериальная гипертензия. – 2013. – № 1. – С. 52-56.
12. Солобюкова Н.А. Метаанализ эффективности и безопасности применения лекарственного средства тиазидолидина при стабильных формах ишемической болезни сердца / Н.А. Солобюкова, А.А. Макаров, Е.П. Свищенко // Медицина неотл. сост. – 2015. – № 7. – С. 61-66.
13. Танрук В.К. Метаанализ эффективности и безопасности применения лекарственного средства тиазидолидина при остром коронарном синдроме / В.К. Танрук, Н.А. Солобюкова, А.А. Макаров // Медицина неотл. состояний. – 2015. – № 7. – С. 78-84.
14. Тарасова К.В. Комплексний вплив активаторів і блокторів мембранних каналів на показники гемодинаміки щурів з нормальним артеріальним тиском та зі спонтанною артеріальною гіпертензією / К.В. Тарасова, І.М. Карвацький, В.Г. Шевчук [та ін.] // Фіз. журнал. – 2004. – № 4. – С. 117-122.
15. Титов Н.В. Атеросклероз как патология полиеновых ЖК / Н.В. Титов. – М. : Медицина, 2002. – 205 с.
16. Чекман И.С. Метаболические и метаболитотропные препараты в системе кардио- и органопротекции / И.С. Чекман, Н.О. Горчакова, С.Б. Французова, Е.А. Нагорная. – К. : Поліграф плюс, 2009. – 155 с.
17. Egert S. Serum Lipid and Blood Pressure Responses to Quercetin Vary in Overweight Patients by Apolipoprotein E Genotype / S. Egert, C. Boesch-Saadatmandi, S. Wolfram [et al.] // J. Nutr. – 2010. – Vol. 140, № 2. – P. 278-284.
18. James P.A. 2014 evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults: report from the panel members appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8) / P.A. James, S. Oparil, B.L. Carter [et al.] // JAMA. – 2014. – Vol. 311. – P. 507-520.
19. Mancia G. Guidelines for the management of arterial hypertension : the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) / G. Mancia, R. Fagart, K. Narkiewicz [et al.] // Blood Press. – 2014. – Vol. 23, № 1. – P. 3-16.
20. Thomopoulos C. Effects of blood pressure-lowering on outcome incidence in hypertension: 5. Head-to-head comparisons of various classes of antihypertensive drugs - overview and meta-analyses / C. Thomopoulos, G. Parati, A. Zanchetti // J. Hypert. – 2015. – Vol. 33. – P. 1321-1341.
21. Амосова Е.Н. Лечение артериальной гипертензии 2010: комментарии к основным положениям последних (2009) рекомендаций Европейского общества кардиологов и Европейского общества гипертензии. Часть вторая. Фокус на комбинированную антигипертензивную терапию / Е.Н. Амосова // Серце і судини. – 2010. – № 3. – С. 17-28.
22. Афонина Г.Б. Липиды, свободные радикалы и иммунный ответ / Г.Б. Афонина, А.А. Кугон. – К. : НМУ, 2000. – 285 с.
23. Беленичев И.Ф. Механизмы энерготропного и антиоксидантного действия тиазидолидина / И.Ф. Беленичев, И.А. Мазур, Н.А. Волошин [и др.] // Фармакологія і лікарська токсикол. – 2010. – № 1-2. – С. 19-21.
24. Бойцов С.А. Десять лет поиска генетической основы гипертонической болезни: трудности и перспективы / С.А. Бойцов // Артериальная гипертензия. – 2002. – № 5. – С. 157-160.
25. Визир В.А. Антиишемическая эффективность тиазидолидина у пациентов с ишемической болезнью сердца: результаты рандомизированного плацебо-контролируемого исследования / В.А. Визир, И.Н. Волошина, А.В. Демиденко [и др.] // Запорожский мед. журнал. – 2010. – Т. 12, № 5. – С. 14-18.
26. Каминский Р.Ф. Изменения в миокарде при хроническом воздействии хлорида руты и исследование унитиола и кверцетина в качестве кардиопротекторов / Р.Ф. Каминский // Укр. журнал з проблем медицини праці. – 2010. – № 2. – С. 43-47.
27. Мамчур В.И. Захисна дія препарату кверцетину в умовах моделювання гострого іммобілізаційного стресу / В.И. Мамчур В.Ю. Слесарчук // Фармакологія та лікарська токсикологія. – 2008. – № 2-3. – С. 38-42.
28. Пузиренко А.М. Вплив антигіпертензивних та метаболітотропних препаратів на жирнокислотний склад ліпідів кардіоміоцитів у щурів зі спонтанною артеріальною гіпертензією / А.М. Пузиренко, І.С. Чекман, Т.С. Брюзгіна, Н.О. Горчакова // Укр. біохім. журн. – 2013. – Т. 85, № 4. – С. 67-74.
29. Роговский В.С. Перспектива применения препаратов кверцетина для профилактики и лечения атеросклероза / В.С. Роговский, А.И. Матюшин, Н.Л. Шимановский // Межд. мед.журнал. – 2011. – № 3. – С. 114-118.
30. Сиренко Ю.Н. Современная стратегия антигипертензивной терапии фиксированными комбинациями / Ю.Н. Сиренко // Артериальная гипертензия. – 2013. – № 1. – С. 52-56.
31. Солобюкова Н.А. Метаанализ эффективности и безопасности применения лекарственного средства тиазидолидина при стабильных формах ишемической болезни сердца / Н.А. Солобюкова, А.А. Макаров, Е.П. Свищенко // Медицина неотл. сост. – 2015. – № 7. – С. 61-66.
32. Танрук В.К. Метаанализ эффективности и безопасности применения лекарственного средства тиазидолидина при остром коронарном синдроме / В.К. Танрук, Н.А. Солобюкова, А.А. Макаров // Медицина неотл. состояний. – 2015. – № 7. – С. 78-84.
33. Тарасова К.В. Комплексний вплив активаторів і блокторів мембранних каналів на показники гемодинаміки щурів з нормальним артеріальним тиском та зі спонтанною артеріальною гіпертензією / К.В. Тарасова, І.М. Карвацький, В.Г. Шевчук [та ін.] // Фіз. журнал. – 2004. – № 4. – С. 117-122.
34. Титов Н.В. Атеросклероз как патология полиеновых ЖК / Н.В. Титов. – М. : Медицина, 2002. – 205 с.
35. Чекман И.С. Метаболические и метаболитотропные препараты в системе кардио- и органопротекции / И.С. Чекман, Н.О. Горчакова, С.Б. Французова, Е.А. Нагорная. – К. : Поліграф плюс, 2009. – 155 с.
36. Egert S. Serum Lipid and Blood Pressure Responses to Quercetin Vary in Overweight Patients by Apolipoprotein E Genotype / S. Egert, C. Boesch-Saadatmandi, S. Wolfram [et al.] // J. Nutr. – 2010. – Vol. 140, № 2. – P. 278-284.
37. James P.A. 2014 evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults: report from the panel members appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8) / P.A. James, S. Oparil, B.L. Carter [et al.] // JAMA. – 2014. – Vol. 311. – P. 507-520.
38. Mancia G. Guidelines for the management of arterial hypertension : the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) / G. Mancia, R. Fagart, K. Narkiewicz [et al.] // Blood Press. – 2014. – Vol. 23, № 1. – P. 3-16.
39. Thomopoulos C. Effects of blood pressure-lowering on outcome incidence in hypertension: 5. Head-to-head comparisons of various classes of antihypertensive drugs - overview and meta-analyses / C. Thomopoulos, G. Parati, A. Zanchetti // J. Hypert. – 2015. – Vol. 33. – P. 1321-1341.

References

1. Амосова Е.Н. Лечение артериальной гипертензии 2010: комментарии к основным положениям последних (2009) рекомендаций Европейского общества кардиологов и Европейского общества гипертензии. Часть вторая. Фокус на комбинированную антигипертензивную терапию / Е.Н. Амосова // Серце і судини. – 2010. – № 3. – С. 17-28.

Реферат

ИЗУЧЕНИЕ ДЕЙСТВИЯ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ НА ЖИРНОКИСЛОТНЫЙ СОСТАВ ЛИПИДОВ ТКАНЕЙ КРЫС СО СПОНТАННОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

Довгань Р.С., Загородний М.И., Брюзгина Т.С., Горчакова Н.А.

Ключевые слова: жирнокислотный состав липидов, кверцетин, тиотриазолин, спонтанная артериальная гипертензия.

Изучено влияние кверцетина и ТТЗ на жирнокислотный состав липидов почек и сердца гипертензивных крыс в течение 3 месяцев. Установлено, что при артериальной гипертензии падает уровень насыщенных жирных кислот, повышается ненасыщенных. Кверцетин и тиотриазолин дифференцированно нормализуют соотношение насыщенных и ненасыщенных жирных кислот в тканях почек и сердца крыс со спонтанной артериальной гипертензией.

Summary

INVESTIGATIONS OF METABOLITE DRUGS ACTION ON FATTY ACID COMPOSITION OF LIPIDS IN TISSUES OF RATS WITH SPONTANEOUS HYPERTENSION

Dovgan R.S., Zagorodny M.I., Bruzgina T.S., Gorchakova N.O.

Key words: fatty acid composition of lipids, quercetin, thiotriazolin, spontaneous arterial hypertension.

In recent years, scientists throughout the world are continuing to research various aspects of hypertension pathogenesis and the possibility of combine therapy to improve therapeutic effectiveness. According to the up-to-date conceptions on hypertension pathogenesis the treatment must include the antihypertensive drugs and medicines correcting metabolism and morphology of target organs. This problem may be solved by metabolite and metabolite trophic drugs including the drugs of basic therapy. Such representatives are quercetin and thiotriazolin, of herbal and synthetic origin. That may protect prooxidant-antioxidant homeostasis and energy metabolism in myocardium, liver, kidney, brain tissues. *The aim* of research was to investigate the changes of fatty acid composition of lipids in the heart and kidney of rats with hypertension before and after quercetin and thiotriazolin treatment. The experiments have been performed on 21 HSIAH test rats of both sexes with genetically determined arterial hypertension (systolic pressure 170-180 mm Hg) and 7 normotensive WKY rats (systolic pressure – 100-105 mm Hg), which were kept in the vivarium of NMU O.O. Bogomolets. Experiments were carried out on 4 groups of the animals: group 1 – intact animals; group 2 – hypertensive animals; group 3 – quercetin treatment (25 mg/kg) during 3 month; group 4 – thiotriazolin treatment (25 mg/kg) during 3 month. The drugs were injected intragastrically during 3 months. The animals were decapitated under urethane anaesthesia. In the kidney and myocardium fatty acid composition of lipid was determined by gas-liquid chromatography. In the spectrum of lipids we identified following fatty acids: C14:0 – myristic acid; C15:0 – pentadecan acid; C16:0 – palmitic acid; C17:0 – margaric acid; C18:0 – stearic acid that are saturated fatty acids; C18:1 – oleic acid; C18:2 – linoleic acid; C18:3 –linolenic acid; C20:4 – arachidonic acid that were unsaturated. It was found that in the kidney of hypertensive rats the content of stearic acid decreased by 29%. There was a tendency to reduce the level of oleic acid. It was shown that the linoleic acid content increased by 29%, and arachidonic acid content elevated by 12%. Thus, in the kidney under hypertension the level of saturated fatty acids diminished and level of unsaturated fatty acids increased. After 3 months of quercetin therapy the level of stearic acid increased by 45% and oleic acid by 76%. The last fatty acid might be precursor of arachidonic acid and the arachidonic acid content diminished by 27%, resulting in the normalization of the ratio of saturated and unsaturated fatty acids. The assessment following 3-month thiotriazolin therapy showed that the stearic acid content increased by 27%; the oleic acid content had tendency to increase, the arachidonic acid content had tendency to diminish. In hypertensive animals were recorded to demonstrate the changes in saturated and unsaturated fatty acids in the heart. So the content of palmitic acid diminished by 34%, level of stearic acid had tendency to decrease and arachidonic acid content grew by 31%. In general, the content of unsaturated acids increased. 3 month Quercetin therapy increased palmitic acid level by 67%, and lowered the arachidonic acid content by 26%. 3 month Thiotriazolin therapy increased the content of palmitic acid by 61% and decreased arachidonic acid content by 39%. Thus, metabolite drugs of herbal and synthetic origin (quercetin, thiotriazolin) normalize the amount of saturated, unsaturated, polysaturated fatty acids in the kidney and myocardium.

УДК 615.234:547.857.4

Дученко Е.А., Корниенко В.И., Самура Б.А.,
Иванченко Д.Г., Ладогубец Е.В., Романенко Н.И.

ИССЛЕДОВАНИЕ АНТИГИПОКСИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ 7-ГИДРОКСИПРОПИЛ-8-АМИНОЗАМЕЩЕННЫХ ТЕОФИЛЛИНА

Харьковская государственная зооветеринарная академия,
Национальный фармацевтический университет (г. Харьков),
Запорожский государственный медицинский университет

Проведены скрининговые исследования антигипоксической активности 7-гидроксипропил-8-аминозамещенных теофиллина. Установлено, что соединение 7-(2-гидрокси-3-п-метоксифенокси)пропил-8-диметиламинотеофиллин (соед. 7) в дозе 21,9 мг/кг увеличивал продолжительность жизни крыс на 71,2% в условиях острой нормобарической гипоксии с гиперкапнией. Производные 7-(2-гидрокси-3-п-метоксифенокси)пропил-8-замещенных теофиллина являются перспективной группой органических веществ для дальнейшего проведения целенаправленного синтеза и поиска новых фармакологических веществ с антигипоксической активностью.

Ключевые слова: 7-гидроксипропил-8-замещенные теофиллина, антигипоксическая активность.

Данная работа является фрагментом НИР «Фармакологическое исследование биологически активных веществ и лекарственных средств синтетического и природного происхождения, их применения в медицинской практике», № гос. регистрации 0106U003709.

В настоящее время важной проблемой экспериментальной фармакологии является поиск препаратов, повышающих выносливость организма к гипоксии, высоким физическим и психическим нагрузкам, экономному использованию кислорода, быстрому восстановлению энергетических ресурсов при экстремальных ситуациях и выполнении тяжелых физических нагрузок [3].

Утомление - особый вид функционального состояния человека, возникающий под воздействием продолжительной или интенсивной работы и приводящий к снижению ее эффективности. Утомление проявляется гипоксией, уменьшением силы и выносливости мышц, возрастанием затрачиваемой энергии, ухудшением координации движений, замедлением скорости переработки информации, ухудшением памяти. Резко выраженная гипоксия может быть причиной нарушения энергетического обмена, проницаемости мембран, а также сопровождается снижением работоспособности [2, 7, 13].

Непосредственной причиной в большинстве патологических состояний является снижение поступления кислорода в митохондрии. При гипоксических состояниях развивается угнетение энергетического обмена, уменьшается содержание креатинфосфата и АТФ при одновременном увеличении содержания АДФ- и АМФ, а также неорганического фосфата [7, 14].

Начальным этапом развития окислительного стресса является избыточное образование высокоактивных свободнорадикальных форм кислорода. Гипоксия приводит к нарушению функций биологических мембран, затрагивающей липидный бислой и мембранные ферменты. Повреждаются главные функции мембран: барьерная, рецепторная, каталитическая [11, 15, 17].

Для коррекции гипоксических состояний применяют антигипоксанты, которые улучшают утили-

лизацию кислорода, снижают потребность органов и тканей, повышают устойчивость к гипоксии. Антиоксиданты блокируют активацию свободнорадикальных процессов и перекисного окисления липидов [9].

Наряду с терапевтическими эффектами антигипоксанты могут вызывать диспептические явления: тошнота, рвота, боль в животе, головная боль, бессонница, ощущение сердцебиения, аллергические реакции [8]. Поэтому поиск новых антигипоксантов является актуальным. Наше внимание привлекли впервые синтезированные производные 7-гидроксипропил-8-аминозамещенных теофиллина [10, 16].

С помощью компьютерной программы PASS осуществлен прогноз биологической активности 7-гидроксипропил-8-аминозамещенных теофиллина и были отобраны синтезированные вещества, оказывающие влияние на метаболические процессы, которые являются перспективными соединениями для поиска активных веществ с антигипоксическим действием.

Цель исследований

Целью исследований явилось изучение антигипоксической активности синтезированных производных 7-гидроксипропил-8-аминозамещенных теофиллина.

Объект и методы исследования

Объектом исследования были производные 7-гидроксипропил-8-аминозамещенных теофиллина. Структура синтезированных соединений подтверждена с помощью современных физико-химических методов элементного анализа, УФ-, ИК-, ПМР- и масс-спектрофотометрических исследований. Чистота синтезированных веществ контролировалась методом тонкослойной хроматографии. Синтез органических веществ осуществлен на кафедре биологической химии и

лабораторной диагностики Запорожского государственного медицинского университета под руководством доктора фармацевтических наук, профессора Н.И. Романенко.

Исследование антигипоксичной активности синтезированных веществ проведено на модели острой нормобарической гипоксии с гиперкапнией в опытах на белых крысах популяции Вистар. Для проведения исследований отбирали самцов одной массы (в пределах от 150 до 170 г). Опытным крысам с помощью металлического зонда внутрибрюшинно вводили исследуемые вещества в дозе 0,05 ЛД₅₀ в виде 3-5% тонкодисперсной водной суспензии, стабилизированной твином-80. Через 30 минут крыс помещали в изолированные камеры объемом 3000 мл и измеряли время до наступления агонального состояния животных [1]. В качестве препарата сравнения был выбран антигипоксикс мексидол [4], который вводили перорально в дозе 5 мг/кг в виде 3-5% тонкодисперсной водной суспензии, стабилизированной твином-80. Контрольным крысам вводили эквивалентное количество 3-5% тонкодисперсной водной суспензии с твином-80.

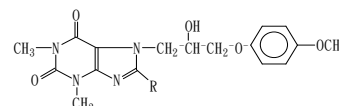
При проведении экспериментальных исследований животные находились в виварии, содержались на стандартном рационе в условиях свободного доступа к воде и пище в соответствии с положениями и требованиями «Европейской конвенции защиты позвоночных животных, которых используют для экспериментальных и научных целей» (Страсбург, 1986 г.) и «Общими этическими принципами экспериментов на животных» [1]. Статистическую проверку данных проводили с использованием стандартного па-

кета программ статистической обработки результатов версии Microsoft Office Excel 2003. Результаты представлены в виде выборочного среднего значения и стандартной ошибки среднего значения. Достоверность различий между экспериментальными группами оценивали при помощи t-критерия Стьюдента и U-критерия Уитни-Манна компьютерной программы «STATISTICA® for Windows 6.0». Для всех видов анализа статистически значимыми считали отклонения при $p < 0,05$ [5, 6, 12].

Результаты исследований и их обсуждение

Проведено сравнительное исследование влияния 11-ти впервые синтезированных производных 7-гидроксипропил-8-аминозамещенных теофиллина на продолжительность жизни крыс в условиях острой гипоксии с гиперкапнией и известного антигипоксиксанта мексидола. Установлено (табл.), что в контрольной группе продолжительность жизни крыс в закрытой камере составила 24,28±1,27 мин. В ряду изученных 7-гидроксипропил-8-аминозамещенных теофиллина выявлены соединения, повышающие продолжительность жизни крыс при острой гипоксии. Антигипоксический эффект зависит от химического строения вещества. Выявлено химическое соединение под шифром γ-3120 – 7-(2-гидрокси-3-п-метоксифенокси)про-пил-8-диметиламинотеофиллин (соед. 7), которое на модели острой нормобарической гипоксии с гиперкапнией по антигипоксической активности превосходит испытанные соединения и эталонный антигипоксикс мексидол на 7,1%.

Таблица
Антигипоксическая активность
в ряду 7-гидроксипропил-8-аминозамещенных теофиллина



№	Шифр	R	Доза, мг/кг	Антигипоксическая активность	
				Время пребывания в закрытой камере, мин	% к контролю
1	γ-3510	(4-фенилпиперазин-1-ил)	14,3	34,14±1,16	40,6
2	γ-3133	(3-имидазол-1-)-пропиламино	21,5	22,71±1,54	–
3	γ-3132	n-бутиламино	13,8	24,71±1,46*	1,7
4	γ-3123	n-пропиламино	16,8	35,28±1,52*	45,3
5	γ-3122	диэтиламино	18,3	38,14±1,98*	34,9
6	γ-3121	этиламино	22,8	31,85±1,59*	31,2
7	γ-3120	диметиламино	21,9	41,57±1,64*	71,2
8	γ-3205	n-гексиламино	11,3	23,57±1,09	–
9	г-3206	л-метилбензиламино	14,8	34,85±1,31	43,5
10	γ-3118	амино	26,8	36,42±1,22*	50,0
11	γ-3448	m-толиламино	22,1	38,14±1,98*	40,6
Мексидол			5,0	39,85±1,44	64,1
Контроль			–	24,28±1,27	100

При замене в 8-м положении диэтиламинового радикала (соед. 7) молекулы 7-гидроксипропил-8-аминозамещенных теофил-

лина, по убыванию антигипоксической активности исследуемые вещества можно расположить в следующей последовательности: диметилами-

новый (соед. 5), *m*-топиламиноый (соед. 11), аминовый (соед. 10), *n*-пропиламиноый (соед. 4), *p*-метилбензиламиноый (соед. 9), 4-фенилпиперазин-1-ильный (соед. 1). Продолжительность жизни крыс в условиях острой нормобарической гипоксии с гиперкапнией уменьшалась с 41,57 мин (71,2%) до 34,14 мин (40,6%) ($p < 0,05$).

Можно предположить, что увеличение продолжительности жизни опытных крыс в условиях острой нормобарической гипоксии является результатом улучшения метаболических процессов и повышением уровня АТФ в дыхательной цепи митохондрий под действием изучаемых соединений.

Менее выраженное антигипоксическое действие проявили 7-(2-гидрокси-3-*p*-метоксифеноксипропил-8-этиламинотеофиллин (соед. 6), 7-(2-гидрокси-3-*p*-метоксифеноксипропил-8-*n*-бутиламинотеофиллин (соед. 3), которые уменьшали продолжительность жизни в крыс с 31,2 мин до 18,4 мин. В митохондриях кардиомиоцитов скапливается большое количество недоокисленных жирных кислот, которые оказывают разрушающее действие на клеточные мембраны кардиомиоцитов и угнетают функцию сердечно-сосудистой системы и уменьшают способность выполнять физические нагрузки [1].

Замена в 8-м положении перечисленных выше фрагментов на (3-имидазоллил-1-)пропиламиноый (соед. 2) и *n*-гексиламиноый (соед. 8) приводит к утрате антигипоксической активности. Можно предположить, что это зависит от накопления в митохондриях кардиомиоцитов большого количества недоокисленных жирных кислот, которые угнетают функцию сердечно-сосудистой системы и уменьшают способность скелетной мускулатуры выполнять физические нагрузки

Энергетический запас клетки в виде макроэргических соединений и субстратов особенно важен в условиях гипоксии, поскольку поддержание жизнедеятельности органов и организма в целом возможно только до тех пор, пока дефицит энергии не достигнет своего критического уровня [2, 14].

В круговороте энергии АТФ является связующим звеном процессов, протекающих с выделением или потреблением энергии, и основным соединением, определяющим энергетическое состояние клеток организма. На основании полученных результатов можно предположить, что 7-(2-гидрокси-3-*p*-метоксифен-окси)пропил-8-диметиламинотеофиллин (соед. 7) может регулировать энергетические потоки в дыхательной цепи митохондрий и вызывать значительное уменьшение расходов АТФ, что способствует улучшению функции клеток и увеличению продолжительности жизни крыс [3].

Использование фармакологических средств с метаболическим механизмом действия занимает ведущее место в коррекции повышения выносли-

вости организма к физическим нагрузкам [8].

Выводы

1. 7-(2-гидрокси-3-*p*-метоксифеноксипропил-8-диметиламинотеофиллин (соед. 7), в дозе 21,9 мг/кг увеличивал продолжительность жизни крыс на 71,2%, в условиях острой нормобарической гипоксии с гиперкапнией.

2. Сравнительный анализ данных прогноза и экспериментальных результатов показал целесообразность применения компьютерной программы PASS в практике проведения скрининга биологически активных соединений.

Перспективы дальнейших исследований

7-гидроксипропил-8-аминозамещенные теофиллина являются перспективной группой органических соединений для последующего синтеза и фармакологического скрининга с целью создания на их основе эффективных антигипоксических препаратов.

Литература

1. Доклінічні дослідження лікарських засобів / [За ред. О.В. Стефанова]. – К.: Авицена, 2001. – С. 433-443.
2. Копцов С.В. Современные аспекты применения антигипоксантов в медицине критических состояний / С.В. Копцов, А.Е. Вахрушев, Ю.В. Павлов // Новые Санкт-Петербургские врачебные ведомости. – 2002. – № 2. – С. 54-56.
3. Костюченко А.Л. Современные реальности клинического применения антигипоксантов / А.Л. Костюченко, Н.Ю. Семиголовский // ФАРМиндекс: ПРАКТИК. – 2002. – Вып. 3. – С. 102-122.
4. Кулагин К.Н. Влияние мексидола на функцию митохондрий мозга в раннем посттравматическом периоде / К.Н. Кулагин, В.Е. Новиков, Л.А. Ковалева // Вестн. Смоленской мед. академии. – 2004. – № 3. – С. 24-26.
5. Лапач С.Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием EXCEL / С.Н. Лапач, А.В. Чубенко, П.Н. Бабич. – К.: Морион, 2000. – 320 с.
6. Лапач С.Н. Статистика в науке и бизнесе. Комплекс прикладных программ на CD для Microsoft Excel / С.Н. Лапач, А.В. Чубенко. – К.: Морион, 2002. – 639 с.
7. Лукьянова Л.Д. Роль биоэнергетических нарушений в патогенезе гипоксии / Л.Д. Лукьянова // Патол. физиол. и эксперим. тер. – 2004. – № 2. – С. 2-11.
8. Машковский М.Д. Лекарственные средства / М.Д. Машковский. – [15-е изд., перераб., испр. и доп.]. – М.: ООО "Изд-во Новая волна", 2009. – 1206 с.
9. Оковитый С.В. Антигипоксанты / С.В. Оковитый, А.В. Смирнов // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2001. – Т. 64, № 3. – С. 76-80.
10. Романенко М.И. Синтез, фізико-хімічні та біологічні властивості похідних імідазо[1,2-*f*]ксантиніл-8-алканових кислот / М.И. Романенко, Т.М. Рак, О.О. Мартинюк [и др.] // Вісник фармації. – Харків: Вид-во НФаУ. – 2011. – № 1 (65). – С. 38-41.
11. Сернов Л.Н. Элементы экспериментальной фармакологии / Л.Н. Сернов, В.В. Гацура. – М.: Медицина, 2000. – С. 308-328.
12. Смирнов А.В. Антигипоксанты в неотложной медицине / А.В. Смирнов, Б.И. Криворучка // Анест. и реаниматол. – 1998. – № 2. – С. 50-57.
13. Khayat R. Obstructive sleep apnea: the new cardiovascular disease. Part I: Obstructive sleep apnea and the pathogenesis of vascular disease / R. Khayat, B. Patt, D. Hayes // Heart Fail Rev. – 2009. – Vol. 14, № 3. – P. 143-153.
14. Khazanov V.A. Cardioprotective effects of trimetazidine and a combination of succinic and malic acids in acute myocardial ischemia / V.A. Khazanov, A.A. Kiseliova, K.Y. Vasiliev, G.A. Chernyshova // Bull. Exp. Biol. Med. – 2008. – Vol. 146, № 2. – P. 218-222.
15. Pavlov O.O. Effect of antihypoxant actovegin on dynamics of markers of the oxygen cascade / O.O. Pavlov // Klin. Khir. – 2008. – № 9. – P. 57-59.
16. Ucar Z.Z. Nocturnal hypoxia and arterial lactate levels in sleep-related breathing disorders / Z.Z. Ucar, Z. Taymaz, A.E. Erbaycu [et al.] // South. Med. J. – 2009. – Vol. 102, № 7. – P. 693-700.
17. Wang X.H. Inhibition of hypoxia inducible factor by phenethyl isothiocyanate / X.H. Wang, B.E. Cavell, S.S. Syed Alwi, G. Packham // Biochem. Pharmacol. – 2009. – Vol. 78, № 3. – P. 261-272.

References

- Doklinichni doslidzhennja likars'kih zasobiv / [Za red. O.V.Stefanova]. – K. : Avicena, 2001. – S. 433-443.
- Kopcov S.V. Sovremennye aspekty primeneniya antigipoksantov v medicine kriticheskikh sostojanij / S.V. Kopcov, A.E. Vahrushev, Ju.V. Pavlov // Novye Sankt-Peterburgskie vrachebnye vedomosti. – 2002. – № 2. – S. 54-56.
- Kostjuchenko A.L. Sovremennye real'nosti klinicheskogo primeneniya antigipoksantov / A.L. Kostjuchenko, N.Ju. Semigolovskij // FARMindeks : PRAKTIK. – 2002. – Vyp. 3. – S. 102-122.
- Kulagin K.N. Vlijanie meksidola na funkciju mitohondrij mozga v rannem posttravmaticheskom periode / K.N. Kulagin, V.E. Novikov, L.A. Kovaleva // Vestn. Smolenskoj med. akademii. — 2004. — № 3. — S. 24–26.
- Lapach S.N. Statisticheskie metody v mediko-biologicheskikh issledovanijah s ispol'zovaniem EXCEL / S.N. Lapach, A.V. Chubenko, P.N. Babich. – K. : Morion, 2000. – 320 s.
- Lapach S.N. Statistika v nauke i biznese. Kompleks prikladnyh programm na CD dlja Microsoft Excel / S.N. Lapach, A.V. Chubenko. – K. : Morion, 2002. – 639 s.
- Luk'janova L.D. Rol' bioenergeticheskikh narushenij v patogeneze gipoksii / L.D. Luk'janova // Patol. fiziol. i jeksperim. ter. — 2004. — № 2. — S. 2–11.
- Mashkovskij M.D. Lekarstvennye sredstva / M.D. Mashkovskij. – [15-e izd., pererab., ispr. i dop.]. – M. : OOO "Izd-vo Novaja volna", 2009. – 1206 s.
- Okovityj S.V. Antigipoksanty / S.V. Okovityj, A.V. Smirnov // Jeksperimental'naja i klinicheskaja farmakologija. – 2001. – T. 64, № 3. – S. 76-80.
- Romanenko M.I. Sintez, fiziko-himichni ta biologichni vlastivosti pohidnih imidazo[1,2-f]ksantiniil-8-alkanovih kislot / M.I. Romanenko, T.M. Rak, O.O. Martinjuk [i dr.] // Visnik farmacii. – Harkiv : Vid-vo NfaU. – 2011. – № 1 (65). – S. 38-41.
- Sernov L.N. Jelementy jeksperimental'noj farmakologii / L.N. Sernov, V.V. Gacura. – M. : Medicina, 2000. – S. 308-328.
- Smirnov A.V. Antigipoksanty v neotlozhnoj medicine / A.V. Smirnov, B.I. Krivoruchka // Anest. i reanimatol. – 1998. – № 2. – S. 50-57.
- Khayat R. Obstructive sleep apnea: the new cardiovascular disease. Part I: Obstructive sleep apnea and the pathogenesis of vascular disease / R. Khayat, B. Patt, D. Hayes // Heart Fail Rev. – 2009. – Vol. 14, № 3. – R. 143-153.
- Khazanov V.A. Cardioprotective effects of trimetazidine and a combination of succinic and malic acids in acute myocardial ischemia / V.A. Khazanov, A.A. Kiseliova, K.Y. Vasiliev, G.A. Chernyschova // Bull. Exp. Biol. Med. – 2008. – Vol. 146, № 2. – R. 218-222.
- Pavlov O.O. Effect of antihypoxant actovegin on dynamics of markers of the oxygen cascade / O.O. Pavlov // Klin. Khir. – 2008. – № 9. – R. 57-59.
- Ucar Z.Z. Nocturnal hypoxia and arterial lactate levels in sleeprelated breathing disorders / Z.Z. Ucar, Z. Taymaz, A.E. Erbaycu [et al.] // South. Med. J. – 2009. – Vol. 102, № 7. – R. 693-700.
- Wang X.H. Inhibition of hypoxia inducible factor by phenethyl isothiocyanate / X.H. Wang, B.E. Cavell, S.S. Syed Alwi, G. Packham // Biochem. Pharmacol. – 2009. – Vol. 78, № 3. – R. 261-272.

Реферат

ДОСЛІДЖЕННЯ АНТИГІПОКСИЧНОЇ АКТИВНОСТІ 7-ГИДРОКСИПРОПІЛ-8-АМІНОЗАМІЩЕНИХ ТЕОФІЛІНУ

Дученко К.А., Корнієнко В.І., Самура Б.А. Іванченко Д.Г., Ладогубець О.В., Романенко М.І.

Ключові слова: 7-гідроксипропіл-8-замещіні теофіліну, антигіпоксична активність.

Проведені скринінгові дослідження антигіпоксичної активності 7-гідроксипропіл-8-амінозамещіних теофіліну. Встановлено, що сполука 7-(2-гідрокси-3-п-метоксифенокси) пропіл-8-диметиламінотеофілін (спол. 7) в дозі 21,9 мг/кг збільшувала тривалість життя щурів на 71,2% в умовах гострої нормобаричної гіпоксії з гіперкапнією. Похідні 7-(2-гідрокси-3-п-метоксифенокси) пропіл-8-замещіних теофіліну є перспективною групою органічних речовин для подальшого проведення направленої синтезу і пошуку нових фармакологічних речовин з антигіпоксичною активністю.

Summary

EVALUATION OF ANTIHYPOXIC ACTION PRODUCED BY 7-HYDROXYPROPYL-8- AMINOSUBSTITUTED OF THEOPHYLLINE

Duchenko E. A., Korniienko V. I., Samura B. A., Ivanchenko D. H., Ladohubets E. V., Romanenko N. I.

Key words: 7- hydroxypropyl -8- aminosubstituted of theophylline, antihypoxic action.

This paper describes the data obtained by screening of antihypoxic action produced by 7- hydroxypropyl -8- aminosubstituted of theophylline. It was determined the compound of 7-(2-hydroxy-3-p-methoxopenex) propyl-8-dimethylamino-theophylline (union 7) in the dose of 21,9 mg/kg increased the rats' life span by 71,2% in acute normobaric hypoxia with hypercapnia. Derivatives of 7-(2-hydroxy-3-p-methoxopenex) propyl-8 theophylline substitutes are prospective group of organic substances for further fusion (synthesis) and search for new pharmacological substances with antihypoxic action.

УДК 616-092.9+616.379-008.64+616.37+616-08+615.253.349.7

Іванців О.Р.

ВПЛИВ ТРИВАЛОГО ВВЕДЕННЯ ЕКСЕНАТИДУ ТА ІНСУЛІНУ НА УЛЬТРАСТРУКТУРНУ ОРГАНІЗАЦІЮ ПІДШЛУНКОВОЇ ЗАЛОЗИ ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМУ ЦУКРОВОМУ ДІАБЕТІ

ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет»

Були вивчені морфологічні зміни підшлункової залози, які розвивалися при експериментальному цукровому діабеті (ЕЦД) та його лікуванні інсуліном і ексенатидом, тривале введення яких морфологічно проявлялося покращенням вуглеводного обміну і посиленням відновних процесів у острівцях підшлункової залози. Підтвердження цього є зростання середньої площі острівців (мкм^2), середньої кількості острівців на 1 мм^2 , співвідношення інсуліноцитів/глюкагоноцитів впродовж експерименту і часткове відновлення типової ультраструктурної організації ендокриноцитів острівців підшлункової залози.

Ключові слова: острівцеві підшлункової залози, інсуліноцит, глюкагоноцит, лікування, інсулін та ексенатид.

Дослідження, висвітлені у статті, є фрагментом науково-дослідної роботи (НДР) кафедри анатомії людини, оперативної хірургії та топографічної анатомії «Оптимізація комплексного лікування морфологічних ушкоджень травної, ендокринної та сечостатевої систем при цукровому діабеті» (№ держ. реєстрації 0113U000769), що проводиться згідно плану виконання комплексних НДР Івано-Франківського національного медичного університету.

Вступ

Ураження острівців підшлункової залози, при яких зменшується кількість інсуліноцитів, останнім часом набуло значного поширення і на сьогоднішній день посідає 3 місце після серцево-судинних та онкологічних захворювань [2, 6]. Доведено, що політерапія цукрового діабету з використанням різних фармакологічних груп зарекомендувала себе краще, ніж монотерапія [8-11]. Ми уже вивчали вплив ексенатиду на перебіг ЕЦД [4], який ультраструктурно проявлявся посиленням синтетичних процесів в ендокриноцитах, проте значного покращення вуглеводного обміну ми не спостерігали. Тому для корекції останнього було вирішено додатково вводити пролонгований інсулін гларгін, що повинно сприяти поліпшенню протікання захворювання і відновленню структури острівців.

Мета роботи

Метою роботи було встановити особливості ультраструктурних змін підшлункової залози при експериментальній терапії стрептозотоцинового цукрового діабету щурів ексенатидом та інсуліном.

Об'єкт і методи дослідження

Експеримент проведений на 20 щурасамцях лінії Вістар, яких утримували у стандартних умовах віварію навчально-наукової лабораторії морфологічного аналізу ІФНМУ. Утримання тварин та експерименти проводилися відповідно положень «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментів та інших наукових цілей» (Страсбург, 2005), «Загальних етичних принципів експериментів на тваринах», ухвалених П'ятим національним конгресом з біоетики (Київ, 2013).

Щурів розподілено на дві групи: I контрольну ($n=10$) – тварини з ЕЦД; II експериментальну ($n=10$) – тварини з ЕЦД, яким з 14 доби експе-

рименту розпочинали медикаментозну терапію індукованого стрептозотоцином діабету [5]. Для цього піддослідним тваринам ранком п/ш вводили інсулін гларгін (Лантус), а ввечері – ексенатид (Бааста). Перерахунок середньотерапевтичної лікувальної дози препаратів на масу тіла щурів проводили за константами біологічної активності кожного з них [3]. Забір матеріалу для дослідження відбувався на 56 та 70 доби експерименту. Для гістологічного дослідження підшлункову залозу фіксували в 10% розчині нейтрального формаліну, виготовляли парафінові блоки, на мікротомі робили зрізи товщиною 5 мкм , після їх забарвлення вивчали під світловим мікроскопом МС 300 і фотографували за допомогою цифрової камери для мікроскопу DCM 900. Для електронномікроскопічного дослідження матеріал фіксували в 2,5% розчині глутарового альдегіду протягом 24 годин, виготовляли епонові блоки, ультратонкі зрізи робили на мікротомі TESLA BS 490 A, контрастування зрізів здійснювали в 4% розчині ураніацетату при температурі $+4^{\circ}$, вивчали під мікроскопом ПЕМ-125 К, виготовляли електроннограми. Ідентифікацію гістоструктур підшлункової залози проводили у відповідності з гістологічною термінологією [1]. Морфометрично оцінювали середню кількість острівців на 1 мм^2 , середню площу острівців (мкм^2), середню кількість інсуліноцитів, глюкагоноцитів та їх співвідношення. Значення отриманих результатів статистично опрацьовували.

Результати дослідження та їх обговорення

У всі терміни експерименту гістологічна картина підшлункової залози характеризується однотиповою будовою екзокринної частини, що представлена часточками, розділеними міжчасточковими перегородками. Ациноси, які входять до складу часточок, утворені центроацинозними клітинами та екзокриноцитами, цитоплазму яких

можна розмежувати на базальну (ядровмісна зона) та апікальну (зимогенна зона) частини (рис. 1). Система вивідних проток представлена вставними, внутрішньочасточковими, міжчасточковими, екскреторними протоками, що зливаються у протоку підшлункової залози. Острівці підшлункової залози в сукупності належать до ендокринної частини, клітини якої синтезують гормони і відіграють важливу роль в регуляції метаболізму.

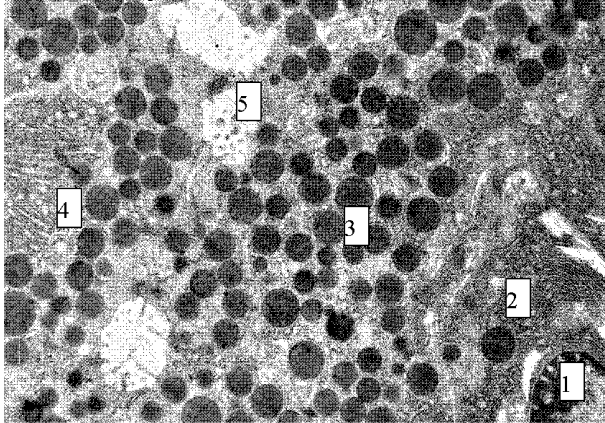


Рис. 1. Ультраструктура екзокриноцита підшлункової залози щура на 56 добу розвитку ЕЦД при лікуванні ексенатидом та інсуліном. 1 – ядро, 2 – цитоплазма, 3 – гранули зимогену, 4 – ендоплазматична сітка, 5 – вставна протока. Електроннограма. 36. x 6400.

На 56-у добу експерименту застосування ексенатиду та інсуліну в терапії цукрового діабету показало, що середня кількість острівців на 1 мм^2 складала $5,32 \pm 0,21$, а середня площа острівців – $(6428,51 \pm 798,24) \text{ мкм}^2$, співвідношення інсуліноцитів/глюкагоноцитів – $4,03 \pm 0,13$. Рівень глюкози крові, у порівнянні з нелікованими тваринами, знизився в 2,02 рази. Ультраструктурно кількість ендокриноцитів із вираженими патологічними змінами мембранних органел, порівняно з контролем, значно зменшувалась. В окремих інсуліноцитах спостерігалася вакуолізація цитоплазми, розширення цистерн гранулярної ендоплазматичної сітки, трансформація мітохондрій з деструкцією гребенів та гомогенізацією матриксу, злиття «порожніх» секреторних гранул у невеликі вакуолі. Проте більшість інсуліноцитів полігональної форми, середня кількість їх становила $68,9 \pm 0,21$. В них відмічали збереження нормальної ультраструктурної організації внутрішньоклітинних органел: велику кількість секреторних гранул В-типу в цитоплазмі, наявність лінійно видовжених мітохондрій. Електронномікроскопічна картина більшості ядер та ядерців суттєвих змін, порівняно з контролем, не зазнавала. Поряд із протоками і посеред ацинусів підшлункової залози відмічали наявність поодиноких ендокриноцитів або їх скупчення, що є свідченням посилення синтетичних процесів у щурів експериментальної групи (рис. 2).

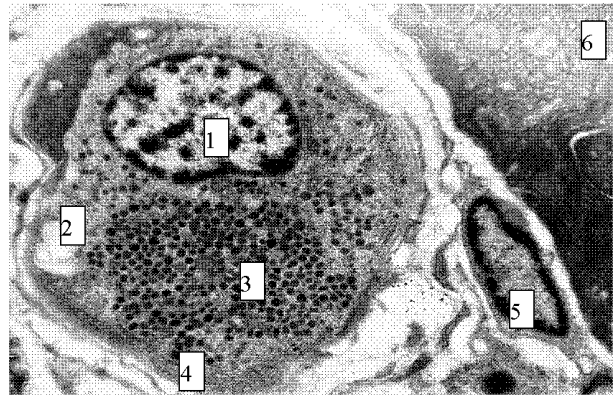


Рис. 2. Поодинокий «протоковий» ендокриноцит з численними секреторними гранулами щура на 56 добу розвитку ЕЦД при лікуванні ексенатидом та інсуліном. 1 – ядро, 2 – цитоплазма, 3 – секреторні гранули глюкагоноцита, 4 – плазмалема, 5 – фібробласт, 6 – екзокриноцит. Електроннограма. 36. x 6400.

Зміни окремих глюкагоноцитів при терапії цукрового діабету характеризувалися набуханням мітохондрій, просвітленням їх матриксу, частковим руйнуванням гребенів, неоднорідною каріоплазмою ядер, крайовою конденсацією хроматину, злиттям секреторних гранул А-типу у конгломерати. Проте більшість глюкагоноцитів зберігали ознаки звичайної ультраструктурної організації, середня їх кількість у цей термін становила $17,1 \pm 0,39$. Глюкагоноцити в основному були розташовані на периферії острівця, мали більші розміри від інсуліноцитів, ядра бідніші на гетерохроматин, а ультраструктура мембранних органел наближалась до такої ж у нормі (рис. 3), тоді як у першій групі без лікування в цитоплазмі багатьох ендокриноцитів спостерігалися ознаки балонної дистрофії. При зверненні секреторних гранул контрольної групи звертали на себе увагу зменшення їх кількості та поліморфізм (переважали гранули невеликих розмірів, деякі не містили електроннощільних речовин).

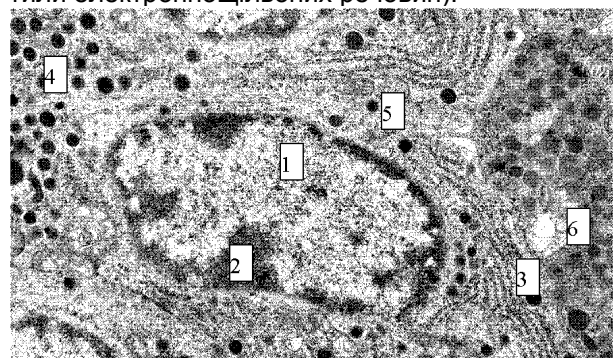


Рис. 3. Фрагмент глюкагоноцита острівця підшлункової залози щура на 56 добу розвитку ЕЦД при лікуванні ексенатидом та інсуліном. 1 – ядро, 2 – ядерце, 3 – гранулярна ендоплазматична сітка, 4 – секреторні гранули глюкагоноцита, 5 – мітохондрія, 6 – секреторні гранули соматостатиноцита. Електроннограма. 36. x 9600.

Тривале введення ексенатиду та інсуліну при ЕЦД показало, що на 70-у добу від початку експерименту рівень глюкози в крові тварин склав $(7,01 \pm 0,36) \text{ ммоль/л}$ (що у 2,34 рази менше

від контрольної групи), середня кількість острівців на 1 мм² становила – 5,98±0,81, а середня площа острівців – (6781,17±932,15) мкм², співвідношення інсуліноцитів/ глюкагоноцитів – 4,01±0,18. Ультраструктура більшості ендокриноцитів щурів експериментальної групи наближалася до такої ж у нормі. Більшість інсуліноцитів були розміщені компактними групами в центрі острівців, в цитоплазмі візуалізувалося округле ядро, частково зміщене до одного з полюсів клітини, в нуклеоплазмі ядерця розміщені ексцентрично біла нуклеолеми з рівномірним розподілом гетеро- і еврхроматину. Поруч з ядром виявлялись елементи комплексу Гольджі, структура більшості мітохондрій збережена, в цитоплазмі наявна велика кількість секреторних гранул В-типу. На фоні міграції секреторних гранул до плазмолемі їх розміри зменшувались, що є наслідком ущільнення їх вмісту за рахунок втрати води. Проте в деяких інсуліноцитах щурів експериментальної групи зберігалися дегенеративні зміни: в ядрах збільшений вміст гетерохроматину, цитоплазма оптично щільна, зменшені розміри клітин і кількість секреторних гранул, наявні численні вакуолі невеликих розмірів. В екзокринній частині підшлункової залози при медикаментозному лікуванні відмічали наявність поодиноких ацинарно-острівцевих клітин [7], в цитоплазмі яких візуалізувалися гранули зимогену і секреторні гранули В типу, що може бути доказом компенсаторно-відновних процесів (рис. 4).

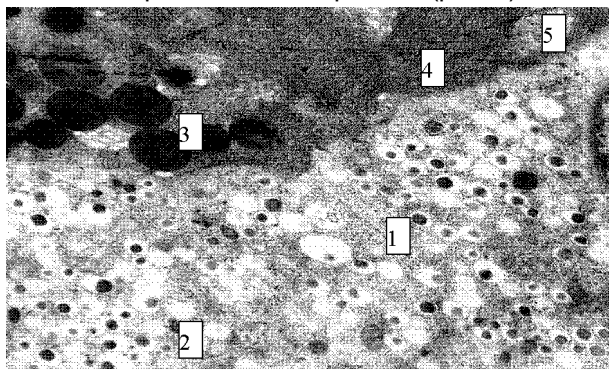


Рис. 4. Ацинарно-острівцева клітина підшлункової залози щура на 70 добу розвитку ЕЦД при лікуванні ексенатидом та інсуліном. 1 – цитоплазма, 2 – секреторні гранули, характерні для інсуліноцита, 3 – гранули зимогену, 3 – ендоплазматична сітка, 4 – мітохондрія. Електронорама. 3б. х 10000.

У щурів контрольної групи в ендокриноцитах наявні ознаки балонної дистрофії, а також посилювалася дегідратація клітин, яка морфологічно проявлялася зменшенням розмірів клітин за рахунок втрати внутрішньоклітинної рідини, ущільненням матриксу мітохондрій, зниженням кількості секреторних гранул.

Висновки

1. Тривале введення ексенатиду та інсуліну гларгін щурам з ЕЦД дозволило знизити рівень глікемії у 2,02 та 2,34 рази відповідно на 56-у та

70-у доби експерименту, в порівнянні з контрольною групою.

2. Морфометрично, відновлення острівців підшлункової залози відбувалося за рахунок збільшення середньої площі острівців (мкм²), середньої кількості острівців на 1 мм², зростання співвідношення інсуліноцитів/глюкагоноцитів впродовж медикаментозної терапії індукованого діабету, порівняно з контролем.

3. Ультраструктурно, введення досліджуваних препаратів з 56-ї до 70-ї доби ЕЦД характеризується підсиленням процесів внутрішньоклітинної регенерації, що проявлялася відновленням типової організації переважно інсуліноцитів, появою малих острівців поблизу проток, поодиноких ацинарно-острівцевих клітин серед ацинусів.

Перспективи подальших досліджень

Отримані результати не тільки розкривають деякі аспекти відновлення острівців підшлункової залози при ЕЦД, що має теоретичне значення, а й можуть слугувати базою для розробки схем лікування цукрового діабету в ендокринології.

Література

1. Гістологічна термінологія. Міжнародні терміни з цитології та гістології людини / Федеративний міжнародний комітет з анатомічної термінології: Переклад з англ. вид.; Гістологічна термінологія. Міжнародні терміни з цитології та гістології людини. – К.: «Медицина», 2010. – 304 с.
2. Скурихин Е.Г. Дифференцировка стволовых и прогениторных В-клеток поджелудочной железы в инсулинсекретирующие клетки у мышей при сахарном диабете / Е.Г. Скурихин, Н.Н. Ермакова, Е.С. Хмелевская [и др.] // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. - 2013. - Т. 156, № 12. - С. 681-686.
3. Доклінічні дослідження лікарських засобів: методичні рекомендації / За ред. член-кор. АМН України О. В. Стефанова. – К.: Видавничий дім «Авіцена», 2001. – 528 с.
4. Іванців О.Р. Можливості відновних змін ультраструктури підшлункової залози на фоні медикаментозної корекції експериментального цукрового діабету / О.Р. Іванців // Галицький лікарський вісник. – 2015. – Т. 3, № 1. – С. 94–96.
5. Міськів В.А. Особливості будови панкреатичних острівців у статевозрілих щурів та їх перебудова при експериментальному цукровому діабеті 1-типу / В.А. Міськів // Вісник проблем біології і медицини. - 2011. - Т. 2, № 2. – С. 185-187.
6. Селезнева Е.В. Современные представления о морфогенезе и регенерации островкового аппарата поджелудочной железы / Е.В. Селезнева // Вестник неотложной и восстановительной медицины. – 2005. – Т. 6, № 1. – С. 151-154.
7. Туманский В.А. Патоморфологическая характеристика перестройки ацинарно-островковой ткани при тяжелом фиброзе поджелудочной железы у больных хроническим панкреатитом / В.А. Туманский, И.С. Коваленко // Патология. - 2013. - № 2. – С. 72-77.
8. Писарев В. Б. Ультраструктурные изменения р-клеток панкреатических островков при сахарном диабете на фоне введения БАД «Диабета» / В.Б. Писарев, Г.Л. Снигур, А.А. Спасов [и др.] // Морфологические ведомости. - 2010. - № 1. - С. 78-81.
9. Якимова Т.В. Влияние галеге лекарственной на течение экспериментального сахарного диабета / Т.В. Якимова, В.Н. Булкова, Т.М. Ухова // Бюлл. сибирской медицины. – 2006. - С. 146–147.
10. Barnett A.H. Tolerability and efficacy of exenatide and titrated insulin glargine in adult patients with type 2 diabetes previously uncontrolled with metformin or a sulfonylurea: a multinational, randomized, open-label, two-period, crossover noninferiority trial / A. Barnett, J. Burger, D. Johns // Clin. Ther. - 2007. - Vol. 29. № 11. – P. 2333–2348.
11. Heine R.J. Exenatide versus insulin glargine in patients with suboptimally controlled type 2 diabetes: a randomized trial / R. J. Heine, L. F. Van Gaal, D. Johns [et al.] // Ann. Intern. Med. 2005. – Vol. 143, № 8. – P. 559–569.

References

1. Gistologichna terminologija. Mizhnarodni termini z citologii ta gistologii ljudini / Federativnij mizhnarodnij komitet z anatomichnoj terminologii: Pereklad z angl.vid.; Gistologichna terminologija. Mizhnarodni termini z citologii ta gistologii ljudini. – K. : «Medicina», 2010. – 304 s.
2. Skurihin E.G. Differencirovka stvolovyh i progenitornyh B-kletok podzheludochnoj zhelezy v insulinsekretrirujushhie kletki u myshey pri saharom diabete / E.G. Skurihin, N.N. Ermakova, E.S. Hmelevskaja [i dr.] // Bjulleten' jeksperimental'noj biologii i medicyny. - 2013. - T. 156, № 12. – S. 681-686.
3. Doklinichni doslidzhennja likars'kih zasobiv : metodichni rekomendacii / Za red. chlen-kor. AMN Ukraini O. V. Stefanova. – K. : Vidavnicij dim «Avicena», 2001. – 528 s.
4. Ivanciv O.R. Možlivosti vidnovnih zmin ul'trastrukturi pidshlunkovozi zalozi na foni medikamentoznoi korekcii jeksperimental'nogo cukrovogo diabeta / O.R. Ivanciv // Galic'kij likars'kij visnik. – 2015. – T. 3, № 1. – S. 94–96.
5. Mis'kiv V.A. Osoblivosti budovi pankreatichnih ostrivciv u statevozrilih shhuriv ta ih perebudova pri jeksperimental'nomu cukrovomu diabete 1-tipu / V.A. Mis'kiv // Visnik problem biologii i medicini. - 2011. - T. 2, № 2. – S. 185-187.
6. Selezneva E.V. Sovremennye predstavlenija o morfogeneze i regeneracii ostrovkovogo apparata podzheludochnoj zhelezy / E.V. Selezneva // Vestnik neotlozhnoj i vosstanovitel'noj medicyny.– 2005. – T. 6, № 1. – S. 151-154.
7. Tumanskij V.A. Patomorfologicheskaja harakteristika perestrojki acinarno-ostrovkovoj tkani pri tjazhelom fibroze podzheludochnoj zhelezy u bol'nyh hronicheskim pankreatitom / V.A. Tumanskij, I.S. Kovalenko // Patologija. - 2013. - № 2. – S. 72-77.
8. Pisarev V. B. Ul'trastrukturnye izmenenija r-kletok pankreaticheskix ostrovkov pri saharom diabete na fone vvedenija BAD «Diabeta» / V.B. Pisarev, G.L. Snigur, A.A. Spasov [i dr.] // Morfologicheskie vedomosti. - 2010. - № 1. - S. 78-81.
9. Jakimova T.V. Vlijanie galegi lekarstvennoj na techenie jeksperimental'nogo saharogo diabeta / T.V. Jakimova, V.N. Bulkova, T.M. Uhova // Bjull. sibirskoj medicyny. – 2006. - S. 146–147.
10. Barnett A.H. Tolerability and efficacy of exenatide and titrated insulin glargine in adult patients with type 2 diabetes previously uncontrolled with metformin or a sulfonylurea: a multinational, randomized, open-label, two-period, crossover noninferiority trial / A. Barnett, J. Burger, D. Johns // Clin. Ther. - 2007. - Vol. 29. № 11. – P. 2333–2348.
11. Heine R.J. Exenatide versus insulin glargine in patients with suboptimally controlled type 2 diabetes: a randomized trial / R. J. Heine, L. F. Van Gaal, D. Johns [et al.] // Ann. Intern. Med. 2005. – Vol. 143, № 8. – P. 559–569.

Реферат

ВЛИЯНИЕ ДЛИТЕЛЬНОГО ВВЕДЕНИЯ ЭКСЕНАТИДА И ИНСУЛИНА НА УЛЬТРАСТРУКТУРНУЮ ОРГАНИЗАЦИЮ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ

Иванцив О.Р.

Ключевые слова: островок поджелудочной железы, инсулиноцит, глюкагоноцит, лечения, инсулин и эксенатид.

Были изучены морфологические изменения поджелудочной железы, которые развивались при экспериментальном сахарном диабете и его лечении инсулином и эксенатидом, длительное введение которых морфологически проявлялось улучшением углеводного обмена и усилением восстановительных процессов в островках поджелудочной железы. Подтверждением этому является рост средней площади островков (мкм^2), среднего количества островков на 1 мм^2 , соотношения инсулиноцитов / глюкагоноцитов в течение эксперимента и частичное обновление типовой ультраструктурной организации эндокриноцитов островков поджелудочной железы.

Summary

INFLUENCE OF LONG-TERM ADMINISTRATION OF EXENATIDE AND INSULIN ON ULTRASTRUCTURAL ORGANIZATION OF PANCREAS IN MODELLED DIABETES MELLITUS

Ivanciv O.R.

Key words: pancreatic islet, beta cells, alpha cells, treatment, and insulin exenatide.

The paper describes the morphological changes of the pancreas, which developed in experimental diabetes and its therapy with insulin and exenatide whose long-term administration resulted in morphologically marked improving carbohydrate metabolism and increasing regenerative processes in pancreatic islets. This was proven by the increase in the average area of the islands (μm^2), the average number of islands per 1 mm^2 , the relationship between beta cells and alpha cells during the experiment and partial reconstruction of typical ultrastructural endocrinocytes of pancreatic islands.

УДК 616.133 – 004.6 – 037.001.57

Кызык Ю.И., Иванов Д.В., Доль А.В.

ПРИМЕНЕНИЕ МЕТОДОВ БИОМЕХАНИКИ В ПРОГНОЗИРОВАНИИ ПОВЕДЕНИЯ КАРОТИДНОГО АТЕРОСКЛЕРОЗА

Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого, Украина, Образовательно-научный институт наноструктур и биосистем Саратовского государственного университета имени Н.Г. Чернышевского, Россия

Гемодинамическое напряжение сосудистой стенки является основным в развитии каротидного атеросклероза. Поэтому было проведено исследование касательных и эффективных напряжений, распределения гемодинамических сил в зависимости от структуры бляшек сонных артерий с использованием метода конечно-элементного анализа ANSYS. Открыт феномен напряженно-деформированного состояния атеросклеротической бляшки. Завихрения потоков и образование участка застоя в ампуле внутренней сонной артерии создает условия для дальнейшего прогрессирования бляшек. Повышенный уровень эффективных напряжений на стыке участков здорового сосуда и пораженного атеросклерозом в случае мягкой бляшки создает условия для внутривенных разрывов, отрыва бляшек и дальнейшего тромбообразования.

Ключевые слова: каротидный атеросклероз, метод конечно-элементного анализа, биомеханика атеросклероза.

Атеросклероз сонных артерий является одной из главных причин ишемических инсультов. Патогенетическая связь между атеросклеротической бляшкой и развитием ишемического инсульта включает два механизма – прогрессирующее снижение перфузионного давления вследствие нарастания стеноза и эмболии ветвей мозговых артерий атероматозными массами с поверхности атеросклеротической бляшки (АБ). Известно, что гемодинамическое напряжение сосудистой стенки является основным в развитии каротидного атеросклероза [2, 8], разрыве бляшки [3]. Касательные напряжения менее 1,5 Па стимулируют атерогенный фенотип и обычно наблюдаются в областях, склонных к атеросклеротическим отложениям [4, 5]. Характерным участком локализованного уменьшения касательного напряжения стенки является бифуркация сонной артерии [1,7]. Можно предположить, что изменения локальной гемодинамики связано не только с уровнем касательных и эффективных напряжений в зоне бифуркации, но и зависят от особенностей строения бляшки, преобладания в них жестких (фиброз, кальциноз) или мягких (атероматоз, кровоизлияния, воспалительные клетки) компонентов. Ведь изменения касательного и эффективного напряжений связаны с изменениями напряженно-деформированного состояния стенки сосуда в области бляшки определяется жесткостью материала.

Цель работы

Цель работы – исследование касательных и эффективных напряжений, распределения гемодинамических сил в зависимости от структуры бляшек.

Объект и методы исследования

В данной работе решались связанные задачи теории упругости и гидродинамики. При моделировании предполагалось, что кровь – это не-

сжимаемая, однородная вязкая ньютоновская жидкость, течение которой описывается системой уравнений Навье-Стокса [7].

Замкнутая система уравнений Навье-Стокса (три уравнения движения и уравнение неразрывности) выглядит следующим образом:

$$\rho \left(\frac{\partial v_i}{\partial t} + \frac{\partial v_i}{\partial x_j} v_j \right) = f_i - \frac{\partial p}{\partial x_i} + \mu \nabla^2 v_i,$$

$$\operatorname{div} \bar{v} = 0,$$

$$\nabla^2 = \frac{\partial^2}{\partial x_i^2}$$

где – оператора Лапласа в декартовой системе координат.

Эту систему можно записать в векторной форме $\frac{\partial \bar{v}}{\partial t} + (\bar{v} \cdot \nabla) \bar{v} = \frac{\bar{f}}{\rho} - \frac{1}{\rho} \operatorname{grad} p + \frac{\mu}{\rho} \Delta \bar{v}, \quad \operatorname{div} \bar{v} = 0,$

$$\nabla = \frac{\partial}{\partial x_i} \cdot \bar{e}_i$$

где – оператор Гамильтона в декартовом базисе.

Вязкость крови считалась равной 0.004 Па·с плотностью 1050 кг/м³. В работе [7] было показано, что неньютоновский характер крови должен учитываться только при расчетах мелких сосудов (менее 0.1 мм в диаметре), когда скорости течения и касательные напряжения являются малыми. Стенка считалась несжимаемой, изотропной, линейно-упругой и однородной. Механические параметры (модуль Юнга и коэффициент Пуассона) стенки и атеросклеротических бляшек брались из литературы [4].

Уравнения движения в перемещениях для упругого тела, удовлетворяющего закону Гука в случае малых деформаций, носят название уравнений Ламе или Навье-Ламе. Они получаются из уравнений движения сплошной среды при подстановке в них выражений для компонентов

тензора напряжений и компонентов тензора малых деформаций $p_{ij} = \lambda I_1(\varepsilon) \delta_{ij} + 2\mu \varepsilon_{ij}$, а также соотношений Коши, связывающих компоненты тензора малых деформаций и компоненты

$$\varepsilon_{ij} = \frac{1}{2} \left(\frac{\partial u_i}{\partial x_j} + \frac{\partial u_j}{\partial x_i} \right)$$

вектора перемещения

$$(\lambda + \mu) \text{grad div } \bar{u} + \mu \Delta \bar{u} + \rho \bar{F} = \rho \bar{a},$$

где \bar{a} – ускорение.

В декартовой системе координат их можно

$$\rho a_x = (\lambda + \mu) \frac{\partial}{\partial x} \left(\frac{\partial u}{\partial x} + \frac{\partial v}{\partial y} + \frac{\partial w}{\partial z} \right) + \mu \left(\frac{\partial^2 u}{\partial x^2} + \frac{\partial^2 u}{\partial y^2} + \frac{\partial^2 u}{\partial z^2} \right) + \rho F_x,$$

$$\rho a_y = (\lambda + \mu) \frac{\partial}{\partial y} \left(\frac{\partial u}{\partial x} + \frac{\partial v}{\partial y} + \frac{\partial w}{\partial z} \right) + \mu \left(\frac{\partial^2 v}{\partial x^2} + \frac{\partial^2 v}{\partial y^2} + \frac{\partial^2 v}{\partial z^2} \right) + \rho F_y,$$

$$\rho a_z = (\lambda + \mu) \frac{\partial}{\partial z} \left(\frac{\partial u}{\partial x} + \frac{\partial v}{\partial y} + \frac{\partial w}{\partial z} \right) + \mu \left(\frac{\partial^2 w}{\partial x^2} + \frac{\partial^2 w}{\partial y^2} + \frac{\partial^2 w}{\partial z^2} \right) + \rho F_z,$$

где через u, v, w обозначены компоненты вектора перемещений \bar{u} , а F_x, F_y, F_z – компоненты внешних объемных сил, которые в данной работе не учитывались.

Система уравнений Ламе для динамических задач становится замкнутой, если к ней добавить определение ускорения

$$\bar{a} = \frac{d\bar{v}}{dt} = \frac{\partial \bar{v}}{\partial t} + v_i \frac{\partial \bar{v}}{\partial x_i}, \quad \bar{v} = \frac{d\bar{u}}{dt}.$$

Уравнения Ламе выведены при условии малых деформаций, но перемещения, скорости и ускорения могут быть конечными, другими словами, большими.

Решение итоговой системы уравнений, включающей в себя уравнения движения и стенки [5,6] проводилось численно при помощи метода конечных элементов в системе конечно-элементного анализа ANSYS. Использовалась два модуля. Первый – ANSYS CFX для расчета течения крови и второй – Structural (Mechanical) – для расчета напряженно-деформированного состояния стенок.

Геометрические модели сосудов строились в системе автоматизированного проектирования Solid Works. Для этого использовались слепки здоровых и пораженных сосудов. Сонные артерии выделялись из тел умерших во время ауто-

Здесь λ, μ – упругие константы Ламе, характеризующие механические свойства материала среды, $I_1(\varepsilon)$ – первый инвариант тензора малых деформаций.

Уравнения Ламе имеют вид

записать следующим образом:

псий от уровня отхождения от аорты до уровня вхождения в череп. Из них изготавливались коррозийные препараты – слепки общей сонной, внутренней и внешней сонных артерий, которые фотографировались и обрисовывались. Далее аналогичным образом создавалась модель стенки сосуда. Стенка здоровых сосудов также считалась кругового сечения. При моделировании на входе в общую сонную артерию задавали линейную скорость потока крови, зависящую от времени. Расчет проводили для двух сердечных циклов в течение 2 секунд. Результаты расчетов анализировали для второго сердечного цикла с 1 по 2 секунду. Для анализа АБ сонных артерий была построена модель сонной артерии с цилиндрической бляшкой в районе узла бифуркации. Сужение просвета сосуда составило 50 % от начального диаметра. Такая модель была выбрана ввиду самой частой локализации каротидного АЗ [1].

Результаты исследования и их обсуждение

Цилиндрическая форма АБ с локализацией в бифуркации сонных артерий значительно снижала скорость течения крови и приводила к почти полной блокировке сосуда (рис.1).

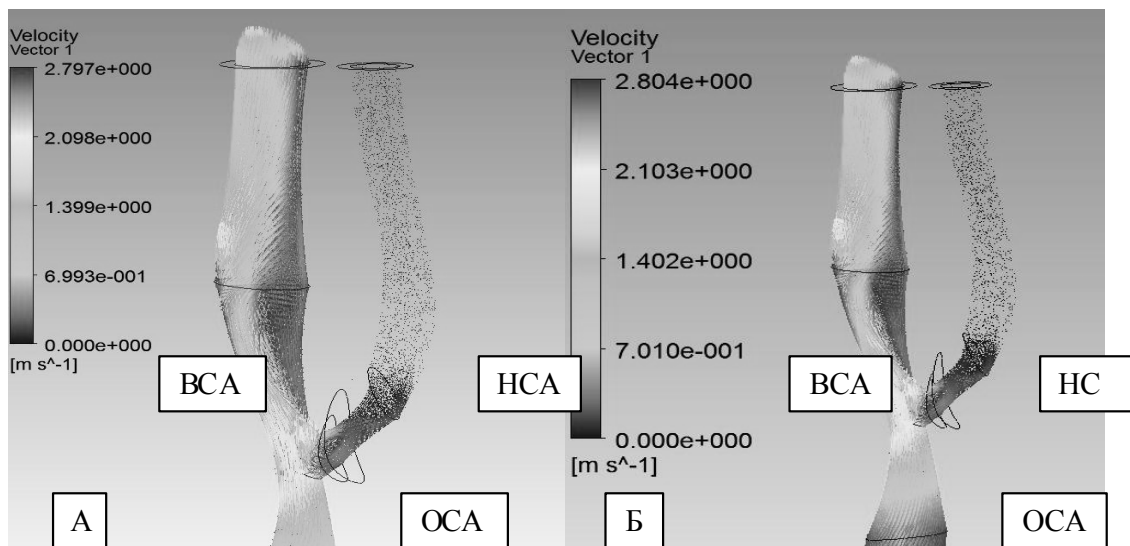


Рис. 1. Поле скоростей в систолу:
 А – мягкая бляшка, Б – жесткая бляшка: наблюдается полная блокировка наружной сонной артерии.
 ОСА – общая сонна артерия; НСА – наружная сонная артерия; ВСА – внутренняя сонная артерия

Картина линий тока также подтверждала «выключение» наружной сонной артерии (НСА) – в сосуде не наблюдается движения крови как в случае мягкой, так и в случае жесткой бляшки.

В ампуле внутренней сонной артерии определялось закручивание потока крови и образование зоны застоя (рис. 2).

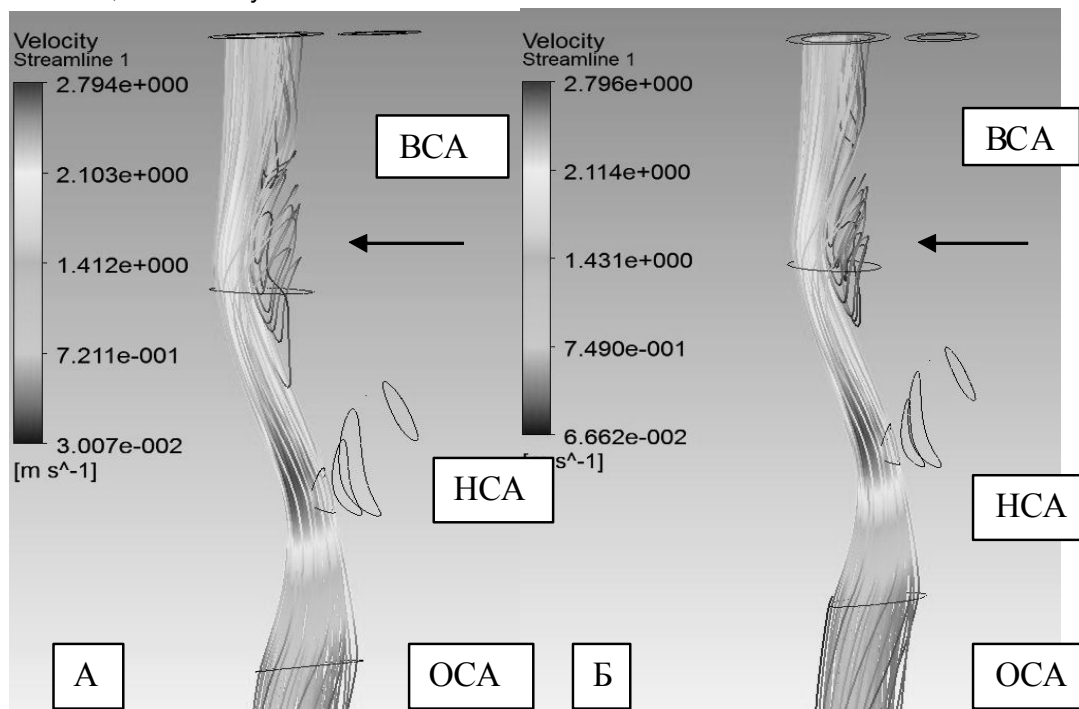


Рис. 2. Линии тока (систола): А – мягкая бляшка, Б – жесткая бляшка: в наружной сонной артерии наблюдается закручивание потоков крови с образованием зоны застоя (указано стрелкой).
 ОСА – общая сонна артерия; НСА – наружная сонная артерия; ВСА – внутренняя сонная артерия.

Максимальные значения эффективных напряжений были выявлены на стыке здорового участка общей сонной артерии (ОСА) и участка с АБ. В случае мягкой бляшки максимальные значения были на порядок выше, чем в случае жесткой бляшки. Наименьшие касательные напряжения как в случае с мягкой, так и в случае с

жесткой бляшкой, возникали на внутренней стенке внутренней сонной артерии (ВСА) в участке бифуркации. НСА подвергалась лишь минимальным касательным напряжениям. Это можно объяснить особенностями гемодинамической картины: отсутствовало активное течение крови в сосуде. Наибольшие касательные напряжения

возникали на АБ в зоне апекса бифуркации. Это объясняется существенным сужением просвета артерии в этой области и значительным увеличением скорости потока. Таким образом, для обоих типов бляшек напряженно-деформированное состояние сосуда в целом совпадали. Наибольшие напряжения возникали на участке стыка здорового участка ОСА с участком, пораженным АЗ. Наименьшие касательные напряжения наблюдались в ампуле ВСА.

Основные отличия заключались в распределении эффективных напряжений на бляшке в узле бифуркации, что объясняется разной жесткостью бляшек. Картина распределения эффективных деформаций в стенке сосуда с мягкой и жесткой бляшками не отличалась. Порядки деформаций также совпадали. Максимальные деформации наблюдались в стволе ОСА, что обусловлено геометрическими особенностями АБ.

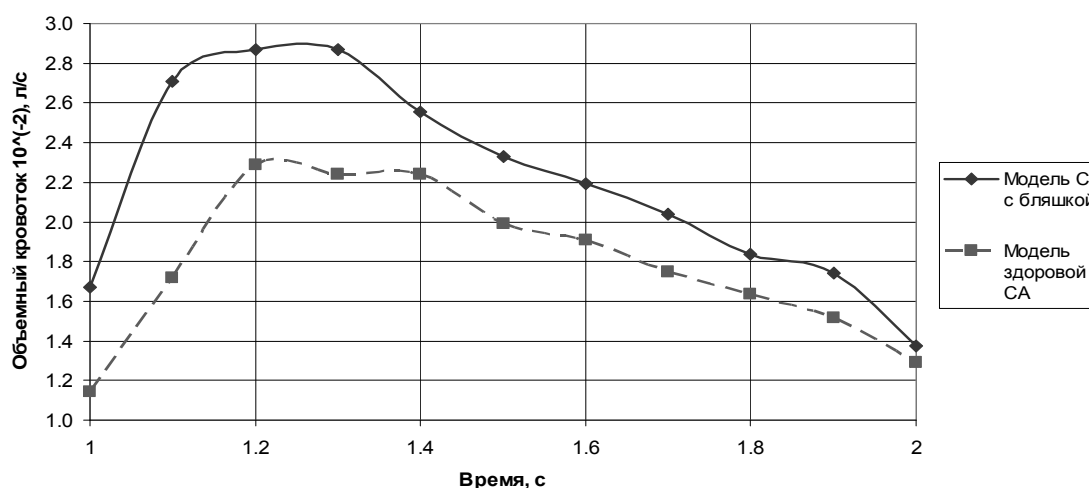


Рис. 3. Объемные кровотоки на выходе из внутренней сонной артерии демонстрируют увеличение кровотока в случае атеросклероза.

На выходе из НСА в случае пораженного сосуда объемный кровоток был резко снижен. В случае пораженного сосуда по сравнению со здоровым сосудом объемный кровоток из ВСА возрастал почти на 30%, что, безусловно, негативно влияло на общую картину гемодинамики (рис. 3).

Выводы

Открыт феномен напряженно-деформированного состояния АБ: мягкая бляшка отличается от жесткой, что создает условия для разрыва бляшки под воздействием давления крови и напряжения сдвига. Разница напряжений между жесткой бляшкой и неизменным сосудом создает дополнительные потоки и завихрения, нарастающие пропорционально к увеличению размеров бляшки. Такое состояние может инициировать развитие пристеночных тромбов. Завихрения потоков и образование участка застоя в ампуле ВСА создают условия для дальнейшего роста бляшек. Повышенный уровень эффективных напряжений на стыке участков здорового сосуда и пораженного атеросклерозом в случае мягкой бляшки создает условия для внутрибляшечных разрывов, отрыва бляшек и тромбообразования.

Определение вида бляшек по эхо-структуре может использоваться для дальнейшего прогнозирования поведения каротидного атеросклероза. Анализ распределения гемодинамических сил указывает на слабые места – в ампуле и уз-

ле бифуркации сонных артерий, что нужно учитывать при наложении сосудистых анастомозов во время реконструктивных оперативных вмешательств.

Литература

1. Казанчян П.О. Хирургическое лечение патологических деформаций внутренних сонных артерий / П.О. Казанчян, Е.А. Валиков, А.В. Дерзанов // Альманах клинической медицины. – 2007. – Вып 16. – С. 73-76.
2. Tan F. P. P. Advanced Computational Models for Disturbed and Turbulent Flow in Stenosed Human Carotid Artery Bifurcation / F. P. P. Tan, G. Soloperto, N. B. Wood [et al.] // Biomed. – 2008. – Vol. 21. – P. 390–394.
3. Birchall D. Analysis of haemodynamic disturbance in the atherosclerotic carotid artery using computational fluid dynamics / D. Birchall, A. Zaman, J. Hacker [et al.] // Eur. Radiol. – 2006. – Vol. 16. – P. 1074–1083.
4. Khamdaeng T. Arterial stiffness identification of the human carotid artery using the stress-strain relationship in vivo / T. Khamdaeng, J. Luo, J. Vappou [et al.] // Ultrasonics. – 2012. – Vol. 52, № 3. – P.402-11.
5. Younis H. F. Computational analysis of the effects of exercise on hemodynamics in the carotid bifurcation / H. F. Younis, M. R. Kaazempur-Mofrad, C. Chung [et al.] // Annals of Biomedical Engineering. – 2003. – Vol. 31. – P. 995–1006.
6. Ku J.P. Comparison of CFD and MRI flow and velocities in an in vitro large artery bypass graft model / J.P. Ku, C.J. Elkins, C.A. Taylor // Ann. Biomed. Eng. – 2005. – Vol. 33, № 3. – P. 257-269.
7. Ivanov D. Modeling of human circle of Willis with and without aneurysms / D. Ivanov, A. Dol, O. Pavlova [et al.] // Acta of Bioengineering and Biomechanics. – 2014. – Vol. 16, № 2. – P.121-129.
8. Tang D. A 3-D thin-wall model with fluid-structure interactions for blood flow in carotid arteries with symmetric and asymmetric stenosis / D. Tang, C. Yang, D. N. Ku // Computers and Structures. – 1999. – Vol. 72. – P. 357–377.

References

1. Kazanchjan P.O. Hirurgicheskoe lechenie patologicheskikh deformacij vnutrennih sonnyh arterij / P.O. Kazanchjan, E.A. Valikov, A.V. Derzanov // Al'manah klinicheskoy meditsiny. – 2007. – Вып 16. – С. 73-76.

2. Tan F. P. P. Advanced Computational Models for Disturbed and Turbulent Flow in Stenosed Human Carotid Artery Bifurcation / F. P. P. Tan, G. Soloperto, N. B. Wood [et al.] // Biomed. – 2008. – Vol. 21. – P. 390–394.
3. Birchall D. Analysis of haemodynamic disturbance in the atherosclerotic carotid artery using computational fluid dynamics / D. Birchall, A. Zaman, J. Hacker [et al.] // Eur. Radiol. – 2006. – Vol. 16. – P. 1074–1083.
4. Khamdaeng T. Arterial stiffness identification of the human carotid artery using the stress-strain relationship in vivo / T. Khamdaeng, J. Luo, J. Vappou [et al.] // Ultrasonics. – 2012. – Vol. 52, № 3. – P.402-11.
5. Younis H. F. Computational analysis of the effects of exercise on hemodynamics in the carotid bifurcation / H. F. Younis, M. R. Kaazempur-Mofrad, C. Chung [et al.] // Annals of Biomedical Engineering. – 2003. – Vol. 31. – P. 995–1006.
6. Ku J.P. Comparison of CFD and MRI flow and velocities in an in vitro large artery bypass graft model / J.P. Ku, C.J. Elkins, C.A. Taylor // Ann. Biomed. Eng. – 2005. – Vol. 33, № 3. – P. 257-269.
7. Ivanov D. Modeling of human circle of Willis with and without aneurysms / D. Ivanov, A. Dol, O. Pavlova [et al.] // Acta of Bioengineering and Biomechanics. – 2014. – Vol. 16, № 2. – P.121-129.
8. Tang D. A 3-D thin-wall model with fluid-structure interactions for blood flow in carotid arteries with symmetric and asymmetric stenosis / D. Tang, C. Yang, D. N. Ku // Computers and Structures. – 1999. – Vol. 72. – P. 357–377.

Реферат

ЗАСТОСУВАННЯ МЕТОДІВ БІОМЕХАНІКИ В ПРОГНОЗУВАННІ ПОВЕДІНКИ КАРОТИДНОГО АТЕРОСКЛЕРОЗУ

Кузык Ю.І., Іванов Д.В., Доль О.В.

Ключові слова: каротидний атеросклероз, метод кінцево-елементного аналізу, біомеханіка атеросклерозу.

Гемодинамічне напруження судинної стінки є основним в розвитку каротидного атеросклерозу. Тому було проведено дослідження дотичних та ефективних напруг, розподілу гемодинамічних сил в залежності від структури бляшок сонних артерій з використанням методу кінцево-елементного аналізу ANSYS. Відкрито феномен напружено-деформованого стану атеросклеротичної бляшки. Завихрення потоків та утворення ділянки застою в ампулі внутрішньої сонної артерії створює умови для подальшого прогресування бляшок. Підвищений рівень ефективних напруг на стику ділянок здорової судини і ураженої атеросклерозом в випадку м'якої бляшки створює умови для внутрішньобляшкових розривів, відрива бляшок та подальшого тромбоутворення.

Summary

APPLYING BIOMECHANICAL TECHNIQUES IN PREDICTING BEHAVIOUR OF CAROTID ATHEROSCLEROSIS

Kuzyk Yu.I., Ivanov D.V., Dol O.V.

Key words: carotid atherosclerosis, the method of finite element analysis, biomechanics of atherosclerosis.

Hemodynamic stress of the vascular wall is a major factor in the development of carotid atherosclerosis. Therefore, the study aimed at evaluating effective and tangential stress and distribution of hemodynamic forces, depending on the structure of carotid plaque by the method of finite element analysis ANSYS. We found out the phenomenon of stress-strain state of an atherosclerotic plaque. Streams swirl and formation of stagnation sites in the ampoule of the internal carotid artery contributes to the further progression of plaque. Elevated levels of effective stress at the junction of healthy and diseased sites of the vessel in the case of mild atherosclerosis plaque contribute for intraplaqued breaks, detachment of plaque and following thrombus formation.

УДК 616.831-092.9

Макаренко О.М., Ковтун А.М., Петров П.І.

ПОРІВНЯЛЬНА ОЦІНКА КІЛЬКІСНО-ЯКІСНОГО СТАНУ ГЛІАЛЬНОЇ СИСТЕМИ В ЦЕРЕБРОКОРТЕКСІ ГОЛОВНОГО МОЗКУ ЩУРІВ

Київський національний університет ім. Тараса Шевченка,
ДВНЗ «Переяслав – Хмельницький державний педагогічний університет імені Григорія Сковороди»,
Інститут продовольчих ресурсів НААН України, м.Київ

Проведено кількісний і якісний аналіз цитоструктурної організації гліальної системи в різних відділах цереброкортексу головного мозку білих щурів. Запропоновано об'єктивні (кількісні) методи вивчення клітинного складу цереброкортексу великих півкуль головного мозку – гліальний індекс кількісний (ГІК) та гліальна формула (ГФ), які дають можливість деталізувати і кількісно описати процеси, які відбуваються з окремими типами гліоцитів, а також дозволяють встановити взаємозв'язок між клітинними утвореннями досліджуваних утворень мозку.

Ключові слова: нейроглія, гліальний гомеостаз, цереброкортекс, міжклітинні взаємовідносини, гліальний індекс кількісний, гліальна формула.

В сучасній нейронауці сформувалося стійке уявлення про нервову тканину як нейрогліальну клітинну систему, у рамках якої постулюється можливість здійснення відповідних функцій тільки за участю гліальної складової. Однак, в той же час система гліального гомеостазу мозку досліджена недостатньо, а прикладні аспекти цієї проблеми не вивчені взагалі. Нейроглія в даний

момент розглядається не лише як клітини, які забезпечують нормальне функціонування нейронів, але й як компонент, що взаємодіє з нейронами на нейротрансмітерному і метаболічному рівнях [1]. Гліоцити – поліморфна і гетерогенна за своїм складом група клітин мозку, які штучно об'єднані за ознакою здійснення допоміжних функцій по відношенню до нейронів. Гліа-

льні клітини формують дуже складне і вкрай важливе мікрооточення для нейронів, без якого неможлива їх специфічна діяльність [2].

Особливі успіхи у вивченні глії пов'язані з розвитком елетронно-мікроскопічної і мікроелектродної техніки, у тому числі внутрішньоклітинних і петч-клемп методик, мікрохімічних методів (з використанням флуоресцентних маркерів) тощо. Тому пошуки нових методичних підходів до дослідження структурно-функціональних особливостей нейроглії можуть не лише розширити існуючі уявлення про фундаментальні основи функціонування мозку, але і внести істотний вклад в пізнання механізмів компенсаторно-відновних реакцій при розвитку патологічних процесів в центральній нервовій системі [2,3].

Мета дослідження

Метою даної роботи є вивчення особливостей гліального гомеостазу в різних відділах і клітинних утвореннях цереброкортексу головного мозку інтактних білих щурів та встановлення взаємозв'язку між клітинними елементами даних структур тканини мозку шляхом розрахунку (оцінки) - гліальної формули (ГФ) та гліального індексу (кількісного) (ГІК) [4].

Об'єкт і методи дослідження

Дослідження проводилося на 5 дорослих щурах лінії Вістар, середня вага тварин складала $225,5 \pm 10,2$ г. Тварин декапітували в умовах поверхневого ефірного наркозу з метою отримання ділянок кори великих півкуль головного мозку для наступних гістологічних досліджень. Мозкову тканину фіксували в 10% нейтральному розчині формаліну (рН 7,4), приготовленому на фосфатному буфері. Фрагменти фіксованого головного мозку щурів зневоднювали у батареї етилового спирту зростаючої концентрації та заливали в парафін. Фронтальні зрізи завтовшки 6-7 мкм отримували на санному мікротомі МС-2 (Росія). Були отримані серійні фронтальні зрізи цілісного мозку на рівні лобної зони кори (зріз «А»), вторинної рухливої та первинної соматосенсорної зони кори (зріз «Б») та ретроспленальної зони кори (зріз «В») [5]. Кожен зріз розділяли на 6 частин (по 3 в кожній півкулі), для детального вивчення цитоструктурної організації цереброкортексу тварин в різних відділах великих півкуль головного мозку щурів.

Фарбування зрізів проводили толуїдиновим синім або тіоіном (за Ніслем), гематоксилін-еозином за Малорі. Зрізи вивчали у світлооптичному мікроскопі Micromed XS-5520 (Китай), при загальному збільшенні 160x (об'єктив - 10x, окуляр - 16x), стандартна площа зрізу складала 689000 мкм². Нами вивчались загальний склад і кількість різних типів гліоцитів (астроцитів, олігодендроцитів, мікрогліоцитів та, частково, епендимоцитів, що вистилають поверхню цереброкортексу) досліджуваних відділів цереброкорте-

ксу головного мозку тварин. Фотографування клітинних утворень мозку проводили за допомогою цифрової камери TourCam SCMOS03000KPA 3.0 (Китай), а отримані мікрофотографії піддавали обробці у графічному редакторі Adobe Photoshop CS6.

Для об'єктивної оцінки стану цитоструктурної організації цереброкортексу головного мозку щурів та встановлення взаємозв'язків між клітинними елементами відповідних ділянок мозкової тканини були проведені кількісний і якісний гліальний аналізи. Для цього використовували авторські методики аналізу системно-гліальних показників утворень мозку: 1) гліальну формулу (ГФ) (кількісний, відсотковий вміст окремих типів гліоцитів по відношенню до їх загальної кількості ($ГФ = A + O + M^*$, де А – кількість астроцитів, або % від загальної кількості гліоцитів; О – кількість олігодендрогліоцитів, або % від загальної кількості гліоцитів; М – кількість мікрогліоцитів, або % від загальної кількості гліоцитів; ГФ – сумарна кількість гліоцитів, або 100%; * - без врахування епендимоцитів)); 2) гліальний індекс кількісний (ГІК) (відношення суми одного типу гліоцитів до іншого: астроцитів до мікрогліоцитів (А/М), олігодендрогліоцитів до мікрогліоцитів (О/М), астроцитів до олігодендрогліоцитів (А/О)) [4]. Статистичну обробку отриманих первинних даних здійснювали методами описової статистики, з використанням програми обробки даних SPSS Statistics 17.0. Для опису загальних кількісних закономірностей у досліджуваних групах використовувались основні статистичні показники (міра центральної тенденції із вираховуванням середнього арифметичного та міра мінливості – із вираховування стандартного відхилення) ($X \pm Sx$).

Результати дослідження та їх обговорення

Системний аналіз окремих типів гліоцитів головного мозку щурів та їх взаємозв'язків при проведенні кількісно-якісних порівняльних гістологічних досліджень в різних відділах цереброкортексу показав наявність певних відмінностей цитоструктурної організації. Завдяки застосуванню запропонованих нами способів дослідження гліальної системи цереброкортексу мозку було кількісно вивчено та якісно описано характер структурно-функціональних особливостей нейроглії на тлі експериментальної гострої цереброваскулярної патології (геморагічного інсульту) [4,6]. Підвищення об'єктивності і достовірності цих результатів мало на меті вивчення гліо-гліальної системи міжклітинних взаємовідносин в різних відділах цереброкортексу щурів в нормальних умовах [7,8] і з особливою увагою до порівняльного аналізу міжпівкульних особливостей гліо-гліальних взаємовідносин (Табл. 1; Рис. 1-3).

Гліальні формули лобної зони кори головного мозку щурів (зріз «А») ($X \pm SX$)

Досліджувані зони кори головного мозку	Гліальні клітини			
	Астроцити	Оліго-дендрцити	Мікро-гліоцити	Епендимоцити
Ліва півкуля				
A-1	362,8±27,92 23,97%	876,8±76,50 57,93%	273,8±28,01 18,1%	49,6±9,18
A-2	342±47,09 23,84%	849±117,85 59,16%	244±53,24 17,0%	49,4±13,50
A-3	392,6±42,08 23,70%	969,4±115,85 58,54%	294,2±47,46 17,76%	53,4±21,52
Σ ліва півкуля	1097,4	2695,2	812,01	152,4
Права півкуля				
A-4	408,6±26,96 23,86%	999±37,68 58,36%	304,4±46,72 17,78%	65±14,15
A-5	315±75,76 23,30%	831,2±191,84 61,47%	206±56,65 15,23%	47,4±16,86
A-6	271,8±49,38 23,32%	727,4±181,80 62,44%	166±26,01 14,24%	75,2±20,74
Σ права півкуля	995,4	2557,6	676,4	187,6

Умовні позначення: А-(1-6) – досліджувані відділи цереброкортексу.

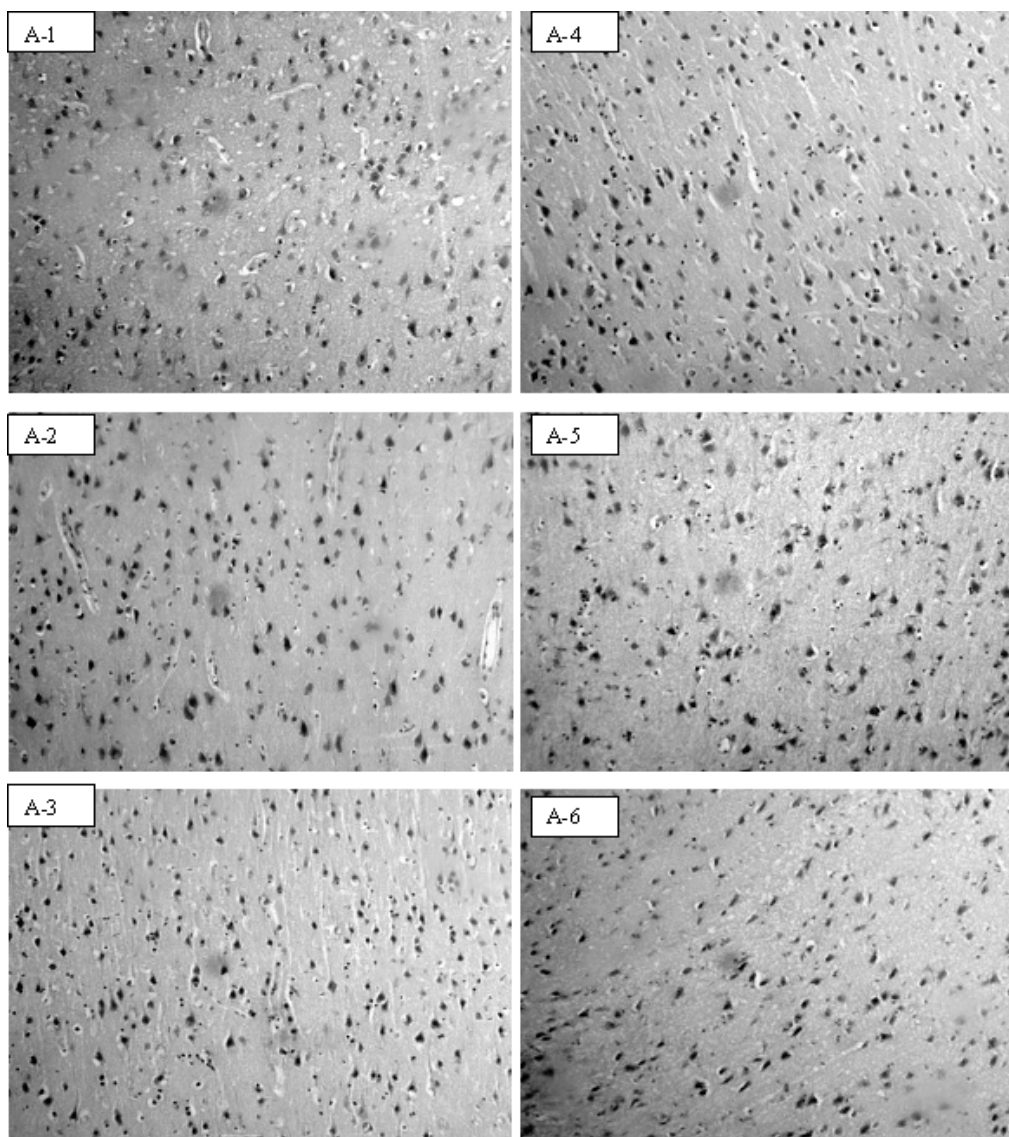


Рис. 1. Гістоструктура лобної зони кори головного мозку щурів («А»). Умовні позначення: А-1 – А-6 – різні відділи цереброкортексу правої та лівої півкуль головного мозку (Забарвлення гематоксилін-еозином, толудиновий синім або тіоніном (за Ніслем). Ок. $\times 16$, об. $\times 10$).

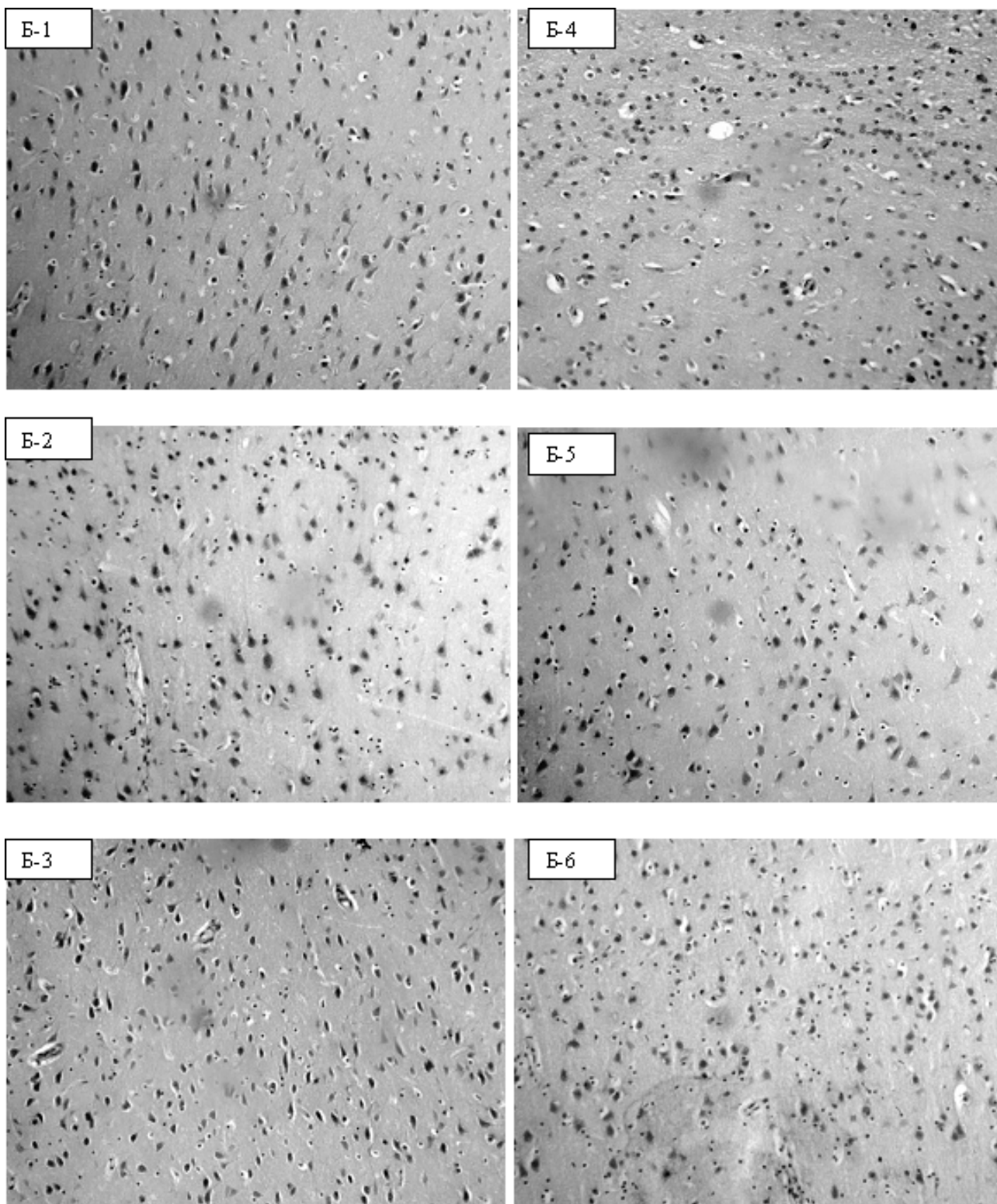


Рис. 2. Гістоструктура вторинної рухливої та первинної сомато-сенсорної області кори головного мозку щурів («Б»).
Умовні позначення: Б-1 – Б-6 – різні відділи цереброкортексу правої та лівої півкулі півкуль головного мозку (Забарелення гематоксилін-еозином за Ніслем. Ок. ×16, об. ×10).

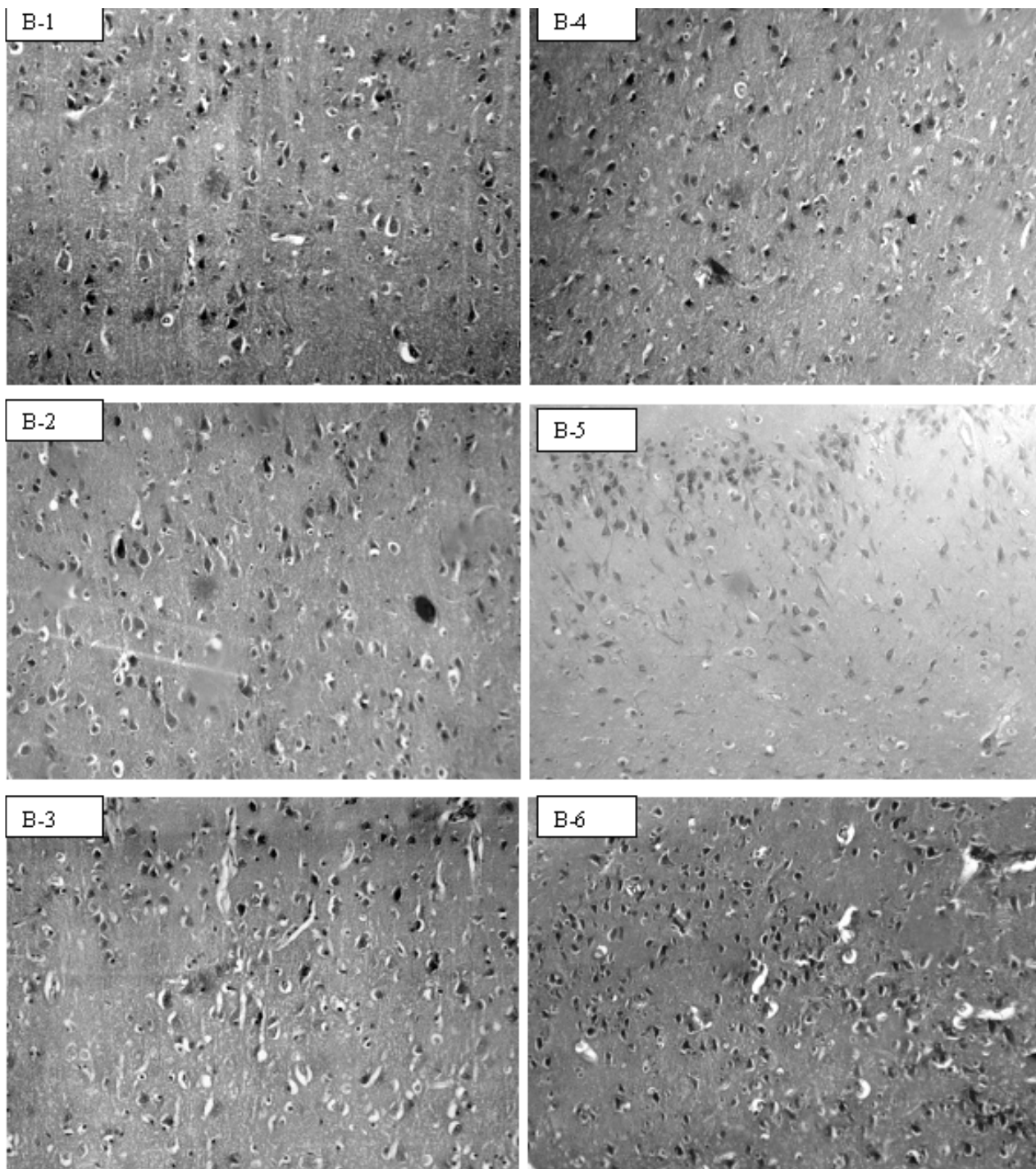


Рис. 3. Гістоструктура ретроспленальної зони кори головного мозку щурів («В»).
Умовні позначення: В-1 – В-6 – різні відділи цереброкортексу правої та лівої півкуль півкуль головного мозку
(Забарвлення за Малорі. Ок. $\times 16$, об. $\times 10$).

Встановлено, що у фронтальному цереброкортексі кількість астроцитів у відділі А-1 менша за показники відділу А-4, А-2 – більше за А-5, а А-3 – значно більше за А-6, що в сумі дало кількісну перевагу лівої півкулі над правою. Порівняння кількості олігодендроцитів та мікрогліоцитів у півкулях показало перевагу лівої півкулі, за винятком відділу А-4, показники в якому були вище

за А-1. Аналогічна спрямованість спостерігалась по відношенню до епендимоглії (табл.1).

Відповідно до отриманих результатів і проведеного порівняльного клітинного аналізу було встановлено, що ГІК, тобто співвідношення А/М та О/М були вищими в правій півкулі, а співвідношення А/О – в лівій (табл.2).

Таблиця 2

Гліальні індекси кількісні (ГІК) лобної зони кори головного мозку щурів (зріз «А») ($X \pm SX$)

Досліджувані зони цереброкортексту півкуль головного мозку	Гліальні індекси		
	ГІК1 (А/М)	ГІК2 (О/М)	ГІК3 (А/О)
Ліва півкуля	1,351	3,319	0,407
Права півкуля	1,471	3,781	0,389

Умовні позначення: А - сума астроцитів; М - сума мікрогліоцитів; О - сума олігодендроцитів.

Порівняльний аналіз цитологічних показників на гістологічних зрізах «Б» свідчить про кількісну перевагу астроцитів, олігодендроцитів та мікрогліоцитів у всіх відділах правої півкулі (табл.3).

Відповідно до цього, співвідношення А/М та А/О також були вищими в правій півкулі, а відношення О/М – в лівій (табл.4).

Таблиця 3

Гліальні формули вторинної рухливої та первинної соматосенсорної зон кори головного мозку щурів (зріз «Б») ($X \pm SX$).

Досліджувані зони кори головного мозку	Гліальні клітини			
	Астроцити	Олігодендроцити	Мікрогліоцити	Епендимоцити
Ліва півкуля				
Б-1	199,2±13,53 24,08%	505,2±66,11 61,07%	94±43,83 14,85%	36,4±8,79
Б-2	214,8±62,69 25,15%	524,8±153,88 61,45%	114,4±11,26 13,40%	43±17,27
Б-3	260±100,85 23,22%	679±248,97 60,62%	181±90,83 16,16%	57,6±30,84
Σ ліва півкуля	674,0	1709,0	389,4	137,0
Права півкуля				
Б-4	256,4±48,25 26,13%	545,6±210,76 55,60%	179,2±38,86 18,27%	88±9,02
Б-5	223,6±48,55 24,51%	570,80±118,60 62,60%	117,6±27,02 12,89%	93,8±21,42
Б-6	283±79,43 23,22%	747,60±212,60 61,34%	188±69,70 15,44%	71±24,73
Σ права півкуля	763,0	1864,0	484,8	252,8

Умовні позначення: Б-(1-6) – досліджувані відділи цереброкортексту.

Таблиця 4

Гліальні індекси кількісні (ГІК) вторинної рухливої та первинної соматосенсорної зон кори головного мозку щурів (зріз «Б») ($X \pm SX$)

Досліджувані зони цереброкортексту півкуль головного мозку	Гліальні індекси		
	ГІК1 (А/М)	ГІК2 (О/М)	ГІК3 (А/О)
Ліва півкуля	1,732	4,393	0,394
Права півкуля	1,574	3,845	0,409

Умовні позначення: А - сума астроцитів; М - сума мікрогліоцитів; О - сума олігодендроцитів.

Порівняльний аналіз наступних масивів даних показав, що кількість астроцитів, олігодендроцитів та мікрогліоцитів у зрізах ретроспленальної зони цереброкортексту також показало пе-

ревагу правої півкулі. Але, відношення А/М, О/М та А/О були вищими саме в лівій півкулі, на відміну від раніше досліджених зон цереброкортексту (табл.5,6).

Таблиця 5

Гліальні формули ретроспленальної зони кори головного мозку щурів (зріз «В») ($X \pm SX$).

Досліджувана зона кори головного мозку	Гліальні клітини			
	Астроцити	Олігодендроцити	Мікрогліоцити	Епендимоцити
Ліва півкуля				
В-1	137,2±14,80 25,58%	344,2±43,69 64,20%	54,8±11,62 10,22%	18,2±10,56
В-2	127,6±11,12 24,45%	331,80±27,86 63,60%	62,4±6,50 11,95%	55±23,48
В-3	203±52,69 24,40%	525,8±134,17 63,18%	103,4±33,47 12,42%	45,6±14,75
Σ ліва півкуля	467,8	1201,8	220,6	118,8
Права півкуля				
В-4	207±32,94 22,48%	595,2±145,12 64,62%	118,8±31,23 12,90%	74,8±34,77
В-5	208,4±27,56 24,05%	553±101,24 63,82%	105±12,51 12,13%	83,8±70,80
В-6	224,4±70,20 25,16%	555,6±224,66 62,30%	111,8±66,09 12,54%	70,6±54,53
Σ права півкуля	639,8	1703,8	335,6	229,2

Умовні позначення: В-(1-6) – досліджувані відділи цереброкортексту.

Гліальні індекси кількісні (ГІК) ретроспленальної зони кори головного мозку щурів (зріз «В») ($X \pm SX$)

Досліджувані зони цереброкортексу півкуль головного мозку	Гліальні індекси		
	ГІК1 (А/М)	ГІК2 (О/М)	ГІК3 (А/О)
Ліва півкуля	2,121	5,448	0,389
Права півкуля	1,906	5,077	0,376

Умовні позначення: А - сума астроцитів; М - сума мікрогліоцитів; О - сума олігодендроцитів.

Порівняльний аналіз показників гліоцитів в клітинних утвореннях цереброкортексу показав, що найбільша їх кількість була виявлена саме в зрізі «А» (фронтальній зоні), поступово зменшуючись у напрямку до зрізу «В» (ретроспленальної зони кори). Порівняння кількості гліоцитів між півкулями різних зрізів показало, що в зрізі «А» сумарна кількість гліоцитів переважала в лівій півкулі, а в інших зрізах – в правій великій півкулі головного мозку щурів.

Результати аналізу гліо-гліальних відносин показали, що співвідношення (ГІК1) А/М збільшується у напрямку до зрізу «А» до зрізу «В», що свідчить про прогресивне збільшення кількості астроцитів у загальній сукупності гліоцитів в процесі еволюції. Більш високі значення цього індексу (ГІК1) спостерігалися у фронтальному цереброкортексі правої півкулі та в зрізах «Б» і «В» лівої півкулі.

Відношення гліоцитів О/М (ГІК2) збільшувалося у росто-каудальному напрямку (від лобної до ретроспленальної зони цереброкортексу). Це свідчить про збільшення частки олігодендроцитів та відповідне зменшення мікрогліоцитів у загальній сукупності гліоцитів, тобто про зміну гліального гомеостазу. Більш високі значення цього індексу спостерігалися в правій півкулі на зрізах «А» та в лівій півкулі при вивченні гліальних показників обох інших зон цереброкортексу.

Гліальне співвідношення А/О (ГІК3) характеризувалося поступовим кількісним зменшенням показників у напрямку від фронтального до потиличного цереброкортексу. Останнє свідчить про збільшення частки олігодендроцитів у загальній сукупності гліоцитів у каудальному напрямку. Переважання цього індексу (ГІК3) у правій півкулі спостерігалося тільки в зрізі «Б», у всіх інших зрізах цей індекс у лівій півкулі переважав над правою.

Висновки

1. При оцінюванні гетерогенної гліальної системи кори великих півкуль спостерігалася закономірна і послідовна зміна кількісного складу макро- і мікрогліоцитів в різних відділах областей цереброкортексу інтактних білих щурів.

2. Найбільшу частку серед гліоцитів складають олігодендроцити. Встановлено, що загальна кількість гліоцитів зменшувалася у росто-каудальному напрямку, тобто від фронтальної до потиличної зони. Чіткої залежності кількості

гліоцитів в клітинних утвореннях цереброкортексу від півкулі не встановлено.

3. Гліальні індекси кількісні (ГІК) свідчать про суттєве збільшення кількості олігодендроцитів у загальній сукупності гліоцитів у напрямку від лобної до потиличної долі цереброкортексу при одночасному зменшенні кількості астроцитів та мікрогліоцитів.

Література

1. Адрианов О. С. О принципах структурнофункциональной организации мозга (избранные труды) / О. С. Адрианов. — М. : Медицина, 1999. — 250 с.
2. Александровская О. В. Цитология, гистология и эмбриология / О. В. Александровская, Т. Н. Радостина, Н. А. Козлов. — М. : Агропромиздат, 1987. — 448 с, ил.
3. Васильев Ю.Г. Гомеостаз и пластичность мезга / Ю.Г. Васильев, Д.С. Берестов. — Ижевск : Ижевская ГСХА. — 2011. — 216 с.
4. Ковтун А.Н. Изменения в глиальной системе сенсомоторного цереброкортекса белых крыс при экспериментальном воспроизведении цереброваскулярной патологии / А.Н. Ковтун, В.В. Кривонос, А.Н. Макаренко, С.И. Черная // Фундаментальные проблемы нейронаук: функциональная асимметрия, нейропластичность и нейродегенерация. Мат. Всерос. научн. конф. с междунар. участием. — М., 18-19 декабря 2014 года. - С.599-614.
5. Paxinos G. The Rat Nervous System (3rd Edition) / G.Paxinos. — Gulf Professional Publishing, — 2004. — 1328 p.
6. Думбай В. Н. Структура и функции глии / В.Н. Думбай. — Ростов/Дон.: Издательство Южного федерального университета. — 2007. — 30 с.
7. Chelyshev Y. A. Characterization of spinal cord glial cells in a model of hindlimb unloading in mice / Y. A. Chelyshev, Y. O. Muhamedshina, T. V. Povysheva [et al.] // Neuroscience. - 2014. - V.280. - P.328-339.
8. Herculano-Houzel S. Distribution of neurons in functional areas of the mouse cerebral cortex reveals quantitatively different cortical zones / S. Herculano-Houzel, C. Watson, G. Paxinos // Front. Neuroanat. — 2013. — Vol.7, Article 35. — P.1-14.

References

1. Adrianov O. S. O principah strukturnofunkcional'noj organizacii mozga (izbrannye trudy) / O. S. Adrianov. — M. : Medicina, 1999. — 250 s.
2. Aleksandrovskaja O. V. Citologija, gistologija i jembriologija / O. V. Aleksandrovskaja, T. N. Radostina, N. A. Kozlov. — M. : Agropromizdat, 1987. — 448 s, il.
3. Vasil'ev Ju.G. Gomeostaz i plastichnost' mezga / Ju.G. Vasil'ev, D.S. Berestov. — Izhevsk : Izhevskaja GSHA. — 2011. — 216 s.
4. Kovtun A.N. Izmenenija v glial'noj sisteme sensomotornogo cerebrotkorteksa belyh kryс pri jeksperimental'nom vosproizvedenii cerebrotvaskuljarnoj patologii / A.N. Kovtun, V.V. Krivonos, A.N. Makarenko, S.I. Chernaja // Fundamental'nye problemy neyronauk: funkcional'naja asimmetrija, nejroplastichnost' i nejrodegeneracija. Mat. Vseros. nauchn. konf. s mezhdunar. uchastiem. — M., 18-19 dekabrja 2014 goda. - S.599-614.
5. Paxinos G. The Rat Nervous System (3rd Edition) / G.Paxinos. — Gulf Professional Publishing, — 2004. — 1328 p.
6. Dumbaj V. N. Struktura i funkcii glii / V.N. Dumbaj. — Rostov/Don.: Izdatel'stvo Juzhnogo federal'nogo universiteta. — 2007. — 30 s.
7. Chelyshev Y. A. Characterization of spinal cord glial cells in a model of hindlimb unloading in mice / Y. A. Chelyshev, Y. O. Muhamedshina, T. V. Povysheva [et al.] // Neuroscience. - 2014. - V.280. - P.328-339.
8. Herculano-Houzel S. Distribution of neurons in functional areas of the mouse cerebral cortex reveals quantitatively different cortical zones / S. Herculano-Houzel, C. Watson, G. Paxinos // Front. Neuroanat. — 2013. — Vol.7, Article 35. — P.1-14.

Реферат

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА КОЛИЧЕСТВЕННО-КАЧЕСТВЕННОГО СОСТОЯНИЯ ГЛИАЛЬНОЙ СИСТЕМЫ В ЦЕРЕБРОКОРТЕКСЕ ГОЛОВНОГО МОЗГА КРЫС

Макаренко О.М., Ковтун А.М., Петров П.І.

Ключевые слова: нейроглия, глиальный гомеостаз, цереброкортекс, межклеточные взаимоотношения, глиальный индекс количественный, глиальная формула.

Проведен количественный и качественный анализ цитоструктурной организации глиальной системы в различных отделах цереброкортекса головного мозга белых крыс. Предложено объективные (количественные) методы изучения клеточного состава цереброкортекса больших полушарий головного мозга - глиальный индекс количественный (ИК) и глиальная формула (ГФ), которые дают возможность детализировать и количественно описать процессы, происходящие с отдельными типами глиоцитов, а также позволяют установить взаимосвязь между клеточными образованиями исследуемых образований мозга.

Summary

COMPARATIVE ASSESSMENT OF QUANTITATIVE AND QUALITATIVE STATE OF GLIAL SYSTEM IN CEREBRAL CORTEX IN RATS

Makarenko O.M., Kovtun A.M., Petrov P.I.

Key words: neuralgia, glial homeostasis, cerebral cortex, intercellular relationships glial index quantitative glial formula.

This paper describes the quantitative and qualitative analysis of the cytostructural organisation of glial system in different parts of cerebral cortex in white rats. We suggested objective (quantitative) methods for studying the cellular composition of cerebral cortex of hemispheres as glial quantitative index and glial formula, which make it possible to detail and quantitatively describe the processes that occur in the certain types of glial cells, as well as allow us to establish a relationship between cell formations in studied brain structures.

УДК 616.316.1:616.313

Марусин О.В.

ГІСТО-УЛЬТРАСТРУКТУРНА БУДОВА ЯЗИКА ПРИ ЦУКРОВОМУ ДІАБЕТІ І ТИПУ

ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет»

Мета роботи полягала у вивченні структурних компонентів язика лабораторних щурів при експериментальному стрептозотоциновому цукровому діабеті 1-го типу у 30 лабораторних щурів вагою 250-300 г. З них 25 тварин склали експериментальну групу, яких через 4 і 8 тижнів виводили з експерименту. 5 тварин склали контрольну групу. Застосовували гісто-ультраструктурні методи виявлення нервово-м'язових закінчень та їх кровоносного русла. Встановлено, що морфологічні зміни у цих структурах язика мають прогресуючий запально-деструктивний характер, що супроводжується сегментарною демієлінізацією мієлінових нервових волокон з ознаками затримки аксонного транспорту і реактивної перебудови нервово-м'язових закінчень. Зміна метричного складу периферичного нервового апарату язика відбувається внаслідок збільшення кількості мієлінових нервових волокон середнього і великого діаметру (через 4 тижні) і дрібного діаметру (через 6 тижнів). Провідним чинником при перебудові нервово-м'язових закінчень язика при експериментальному цукровому діабеті є порушення їх кровопостачання. Морфологічна перебудова структурних компонентів стінки капілярів призводить до розладів транспортних процесів, що є причиною пониження проникливості судинної стінки, розвитку ішемії та гіпоксії, розростання неоформленої сполучної тканини, порушення структури мієлінових і безмієлінових нервових волокон та міофібрил.

Ключові слова: язик, цукровий діабет, нервові волокна, нервово-м'язові закінчення, гемомікроциркуляторне русло.

Дослідження виконано відповідно до плану Івано-Франківського національного медичного університету і є фрагментом науково-дослідної роботи кафедри анатомії людини, оперативної хірургії та топографічної анатомії «Морфофункціональна характеристика деяких органів та функціонуючих систем при цукровому діабеті в постнатальному періоді онтогенезу» (№ держ. реєстрації 0109U001106).

Вступ

Клінічні прояви цукрового діабету (ЦД) торкаються самих різноманітних органів і у 95,0% випадків відображаються на язичі [2, 9]. Язик як важливий компонент шлунково-кишкового тракту виконує різноманітні функції і давно привертає увагу вчених [7, 10]. Це обумовлено його анатомо-фізіологічними особливостями і, насамперед, особливостями іннервації власних м'язів. Оскільки у патогенезі запально-деструктивних процесів при ЦД важливу роль відіграє нейро-вазальний

компонент [8, 11], то дані про зміни термінальних відділів периферичного нервового апарату язика є важливими для розуміння механізму їх розвитку. Ця проблема в науковій літературі висвітлювалась неодноразово [3, 4], проте автори обмежувалися описом тільки клінічних проявів діабетичного глоситу та особливостей лабораторної діагностики, тоді як морфологічні прояви даної патології в нервово-м'язових закінченнях (НМЗ) та їх гемо-мікроциркуляторному руслі (ГМЦР) залишаються недостатньо вивченими.

Мета дослідження

Все вищевикладене обґрунтовує мету даної роботи – вивчити особливості нейро-вазо-десмальних взаємовідношень язика при експериментальному стрептозотоциновому діабеті.

Об'єкт і методи дослідження

Будову внутрішньоязикових нервів та їх ГМЦР вивчали у 30 щурів, з яких 25 тварин складала експериментальну групу (ЕГ) і 5 тварин ввійшли до контрольної групи (КГ). Експериментальний стрептозотоциновий цукровий діабет (ЕСЦД) моделювали за методикою розробленою на кафедрі анатомії людини, оперативної хірургії та топографічної анатомії Івано-Франківського національного медичного університету [1].

Для дослідження використовували методи: 1) тонкої ін'єкції судин хлороформно-ефірною сумішшю паризької синьої; 2) імпрегнації судин азотно-кислим сріблом за В. В. Купріяновим; 3) виявлення нервових волокон за Кульчицьким, Масоном і Ренсоном; 4) одночасного виявлення на поперечному перерізі пучків нервових волокон та їх кровоносних судин із застосуванням морфометрії; 5) імпрегнації азотно-кислим сріблом за Більшовським-Грос рухових нервових закінчень у м'язах язика; 6) електронної мікроскопії та 7) морфометричного, кореляційного та інформаційного аналізу.

Всі МНВ за розміром розподіляли на дрібні (1,0-4,0 мкм), середні (4,1-7,0 мкм) і великі (більше 7,0 мкм) [5]. Індекс "g" визначали за формулою $g = a/d$, де a – діаметр аксона, d – діаметр цілого МНВ.

Тварин виводили з експерименту через 4 і 8 тижнів від початку моделювання ЕСЦД згідно «Правил гуманного поводження з експериментальними тваринами» та «Загальних етичних принципів експериментів на тваринах».

Результати дослідження та їх обговорення

Через 4 тижні від початку моделювання ЕСЦД в окремих МНВ дрібного і середнього діаметру спостерігаються периаksonальні зміни, а саме: набряк та часткове руйнування мієлінової оболонки (МО), нерівномірність їх фарбування. Підтвердженням цьому є їх метричний перерозподіл (збільшення кількості середніх та великих при зменшенні числа дрібних волокон) та зменшення показника g до 0,32 ум.од. Претермінальні ділянки рухових аксонів утворюють локальні звуження та варикозні розширення, зменшується площа їх термінальних розгалужень.

Структурна перебудова периферичного нервового апарату язика в цей термін експерименту є досить строкатою, що проявляється помітним набряком та нерівномірною імпрегнацією мієліну у 28,2% МНВ, тоді як в інших волокнах (18,4%) зміни стосуються в більшій мірі аксонів як МНВ, так і БНВ. Обробка МНВ за методом Маркі дозволяє виявити значну кількість недоокислених

продуктів розпаду мієліну у 15,1% випадків. Ще одна група МНВ (10,9%) характеризується вираженим набряком та вакуолізацією МО. Це є причиною її нерівномірного забарвлення за рахунок порушення дрібнокоміркової структури. В окремих МНВ, які складають 8,3% від їх загальної кількості, відбувається локальна деструкція МО і сегментарне оголення аксонів.

На препаратах, зафарбованих за Кульчицьким, внаслідок демієлінізації аксонів зменшується загальна кількість МНВ на площі 1 мм² поперечного перерізу язика.

У претермінальних та термінальних відділах рухових аксонів язика виявляються дезінтеграційні процеси, які у 25,9% випадків викликають зменшення периметру терміналей і у 31,6% - зменшення довжини синаптичного контакту. Ще у 12,6% претерміналей спостерігаються їх фрагментація. Електронно-мікроскопічно визначається розширення синаптичної щільності і встановлення в неї відростків кінцевих нейролемоцитів. Зменшується кількість синаптичних пухирців в аксоплазмі пресинаптичного полюса НМЗ. Характерним є також фрагментація пресинаптичної мембрани, дезінтеграція більшості складок постсинаптичної мембрани та їх часткове руйнування. При цьому виявляється зменшення ширини та довжини активних зон пресинаптичної мембрани, кількості складок постсинаптичної мембрани та чисельності синаптичних пухирців. Поряд з цим мітохондрії пре- і субсинаптичної зон проявляють різні адаптаційні можливості: одні мають виражені кристи та ущільнений матрикс, інші характеризуються просвітленим матриксом і дезінтеграцією крист. В окремих кінцевих нейролемоцитах спостерігається каріопікноз.

Реакція кровоносного русла у цей термін проявляється звуженням просвіту артеріальних та розширенням венозних судин, збільшенням кількості функціонуючих артеріоло-венозних анастомозів (АВА). Із-за цього зменшується число внутрішньостовбурових капілярів та їх сумарна ємність відповідно на 26,7% та 12,5%, тоді як площа «зон васкуляризації» одним внутрішньом'язовим гемокапіляром збільшується в середньому на 12,3% ($p < 0,05$). Це призводить до збільшення на 22,1% кількості МВ, які припадають на 1 гемокапіляр і розташовуються в цих «зонах». Збільшення чисельності функціонуючих АВА обумовлюється дією вазоактивних речовин, серед яких неспецифічні метаболіти, гістамін, серотонін, кініні, що у великій кількості утворюються при порушенні в організмі утилізації глюкози [1, 3, 8]. Підвищене скидання артеріальної крові у вени через АВА приводить до зменшення артеріо-венозного градієнту концентрації кисню, порушення окисно-відновних процесів і розвитку ацидозу в оточуючих тканинах, до якого більш чутливими є МНВ у порівнянні з БНВ [1, 9].

У цей час за рахунок розвитку вираженої вазоконстрикції відбувається розрідження судинної сітки язика, її капілярні петлі збільшуються у розмі-

рах до 90-120 x 65-75 мкм, а кількість внутрішньом'язових гемосудин зменшується до $75,4 \pm 3,12$ на 1 мм^2 поперечного перерізу язика. Внаслідок зменшення діаметру просвіту складових частин ГМЦР відбувається метричний перерозподіл гемокапілярів язика: значне зменшення великих та збільшення дрібних і середніх за діаметром. Внаслідок зменшення діаметру вони переповнюються форменими елементами крові, що приводить до венозно-капілярного стазу. Тривала венозна гіперемія і стаз обумовлені, на думку окремих авторів [2, 6], затримкою продуктів розпаду мієліну і зниженням рН середовища, в якому закономірно підвищується концентрація кінінів [3]. Вони викликають парез артеріол, підвищення проникливості судин, порушують місцеві ферментативні системи і підвищують чутливість тканин до кисневого голодування [2, 7, 10].

У зв'язку із зменшенням кількості внутрішньом'язових гемокапілярів, віддалей між ними та радіус їх кровопостачання, у порівнянні з тваринами КГ, збільшуються на 14,5%, що веде до розширення «зон васкуляризації» кожного із них та збільшення числа НВ в їх межах. Такі зміни вказують на погіршення трофіки тканин язика.

У порівнянні з тваринами КГ у щурів ЕГ сумарна ємкість кровоносного русла зменшується на 25,3% і складає 9954,0 мкм³.

Через 8 тижнів від початку моделювання ЕСЦД мієло- та ангіоархітектоніка язика значно відрізняється від такої у тварин КГ. Поряд з цим загальна кількість МНВ у порівнянні з попереднім терміном (хоча не вірогідно) все ж залишається меншою ($p > 0,05$). Менше, у порівнянні з КГ, нараховується МНВ великого діаметру, тоді як кількість дрібних із витонченою МО є більшою, що підтверджує продовження процесів демієлінізації. Показник g зменшується у всіх метричних групах МНВ та складає 0,28 ум.од. Нейролемоцити таких НВ містять ядра дрібного розміру із маргінально розподіленим хроматином.

Гетерохроматизація ядра, на думку Y.G. Shkhorbatov et al. [12], свідчить про глибоке порушення мітотичної та білоксинтезуючої активності клітини. Цистерни гранулярної ендоплазматичної сітки та складові частини пластинчастого апарату Гольджі невпорядковані. Мітохондрії мають ознаки деструкції, що вказує на їх низьку функціональну активність. Кількість рибосом зменшується, полісоми не виявляються. В аксоплазмі спостерігається зменшена кількість мітохондрій, порушується співвідношення в системі мікротрубочки-нейрофіламенти, визначаються ділянки їх переважної концентрації на периферії аксоплазми. Крім того, спостерігаються поодинокі МНВ із розволоненою, частково зруйнованою або фрагментованою МО, із вираженими натіканнями аксоплазми, що є ознакою затримки аксонного транспорту. При ультраструктурному рівні такі ознаки проявляються дисоціацією ламел мієліну, його гомогенізацією та розпадом, продукти якого накопичуються у фа-

голізосомах нейролемоцитів та тканинних макрофагах, вакуолізацією цитоплазми нейролемоцитів, патологічними змінами їх органел, підвищенням осміофільності аксоплазми, вираженою дезорієнтацією мікротрубочок.

Як і в попередній термін, у товщі м'язів язика поряд із деструктивно зміненими пре- і термінальними відділами рухових аксонів виявляються НМЗ із повністю зміненою ультраструктурою. Кількість таких НМЗ у порівнянні з попереднім терміном збільшується. При цьому на 25,0% від нормальних величин зменшується площа структурно збережених НМЗ. На електронно-мікроскопічному рівні композиція таких НМЗ не відрізняється від норми, але довжина пресинаптичної мембрани, кількість і глибина складок постсинаптичної мембрани, число синаптичних пухирців є меншими. Зникають активні зони синапсів.

У кровоносному руслі язика у цей термін зберігається тенденція до зменшення просвіту його складових частин. При цьому діаметр просвіту судин артеріальної частини вірогідно відрізняється від норми, тоді як його венозна частина залишається розширеною. Все ж морфометрично встановлено зменшення кількості великих та середніх і збільшення числа дрібних гемокапілярів, збільшення середнього радіусу та площі зони кровопостачання кожного із них, зменшення сумарної ємкості кровоносного русла. При цьому відносна кількість МНВ на 1 гемокапіляр та їх кількість в «зонах васкуляризації» є меншими на 10,5%, ніж в попередній термін і на 37,3%, ніж у тварин КГ ($P < 0,05$). Слід також відмітити, що між кількісним та якісним складом МНВ і гемокапілярів відмічається низька кореляційна залежність ($r = 0,28$), що свідчить про зменшення взаємобумовленості мієло- та ангіоархітектоніки язика при ЕСЦД.

Висновки

При ЕСЦД відбувається структурна перебудова МНВ і ГМЦР язика з порушенням організації НМЗ. В динаміці цього процесу виявляються дві фази: фаза реактивно-адаптаційних змін з максимальною вираженістю через 4 тижні експерименту і деструктивно-дегенеративна фаза, яка розвивається через 8 тижнів від початку моделювання ЕСЦД.

Перспективи подальшого дослідження

Вимагає спеціального вивчення морфофункціональний стан всіх структурних компонентів язика при ЕСЦД та при застосуванні різних форм і видів терапії цукрового діабету, що буде сприяти поглибленню знань про характер їх перебудови та можливості своєчасної корекції й профілактики ускладнень.

Література

1. А.с. на раціоналізаторську пропозицію Спосіб моделювання цукрового діабету в експерименті / О.Я. Жураківська, В.А. Левицький, В.А. Миськів. – № 1/2585; подано 15.01.09; визн. рац. 15.02.09.

2. Закирьянов А. Р. Диабетические осложнения у крыс при длительных сроках моделирования сахарного диабета 1-го типа / А. Р. Закирьянов, М. А. Плахотный, Н. А. Онищенко [и др.] // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. – 2007. – № 4. – С. 21–25.
3. Зак К. П. Хемокины при сахарном диабете 1-го типа у человека (обзор литературы и собственные данные) / К.П. Зак, В.В. Попова // Український медичний часопис. – 2008. – Т. 68, № 6. – С. 45–49.
4. Кривко Ю.Я. Ультраструктура ланок гемомикроциркуляторного русла в норме та за умов експериментального цукрового діабету / Ю.Я. Кривко, Л.Р. Машук-Вацеба, З.З. Масна [та ін.] // Вісник морфології. – 2010. – Т. 16, № 2. – С. 397–400.
5. Левицкий В.А. Структурные изменения составных компонентов периферических нервов при их патологических состояниях / В.А. Левицкий, В.Г. Павлович, С.Б. Геращенко // Тез. докл. XI съезда анатомов, гистологов и эмбриологов. – Полтава, 1992. – С. 142.
6. Мельман Е.П. Пути микроваскуляризации периферических нервов и их пластичность / Е.П. Мельман // Арх. анат., гистол. и эмбриол. – 1988. – Т. 95, № 12. – С. 72–79.
7. Морфофункциональные изменения при метаболическом синдроме / О.Н. Гирина, К.М. Шatroва, Е.А. Карлова [и др.] // Внутренняя медицина – 2007. – Т.5, № 5. – С. 23–26.
8. Савельев С. В. Неврогенные механизмы развития сахарного диабета 1-го типа / С. В. Савельев, В. М. Барабанов, Ю. С. Кривова [и др.] // Архив патологии. – 2008. – № 6. – С. 9–13.
9. Сон И. М. Современные особенности заболеваемости взрослого населения / И. М. Сон, С. А. Леонов, Е. В. Огрызко // Здоровоохранение Российской Федерации. – 2010. – № 1 – С. 3–7.
10. Bataineh A. A Survey of Localized Lesions of Oral Tissues: A Clinicopathological Study / Anwar Bataineh, Ziad Nawaf Al-Dwairi // J. Contemporary Dental Practice. – 2005. – Vol. 6, № 3. – P. 198–201.
11. Batbayar B. Plasticity of the different neuropeptide-containing nerve fibers in the tongue of the diabetic rat / B. Batbayar, T. Zelles, A. Vér [et al.] // J. Peripheral Nervous System. – 2004. – Vol. 9, № 4. – P. 215–223.
12. Shckorbatov Y.G. The influence of differently polarised microwave radiation on chromatin in human cells / Y.G. Shckorbatov, V.N. Pasiuga, N.N. Kolchigin [et al.] // Int. J. Radiat. Biol. – 2009. – Vol. 85, № 4. – P. 322–329.
- Levic'kij, V.A. Mis'kiv. – № 1/2585; podano 15.01.09; vizn. rac. 15.02.09.
2. Zakir'janov A. R. Diabeticheskie oslozhenenija u krysv pri dlitel'nyh strokah modelirovanija saharного diabeta 1-go tipa / A. R. Zakir'janov, M. A. Plahotnij, N. A. Onishhenko [i dr.] // Patologičeskaja fiziologija i jeksperimental'naja terapija. – 2007. – № 4. – S. 21–25.
3. Zak K. P. Hemokiny pri saharном diabete 1-go tipa u čeloveka (obzor literatury i sobstvennye dannye) / K.P. Zak, V.V. Popova // Ukraїns'kij medičnij časopis. – 2008. – T. 68, № 6. – S. 45–49.
4. Krivko Ju.Ja. Ul'trastruktura lanok gemomikrocirkuljatorного rusla v normi ta za umov eksperimental'nogo cukrovogo diabetu / Ju.Ja. Krivko, L.R. Mashuk-Vaceba, Z.Z. Masna [ta in.] // Visnik morfologij. – 2010. – T. 16, № 2. – S. 397–400.
5. Levickij V.A. Strukturnye izmenenija sostavnyh komponentov periferičeskijh nervov pri ih patologičeskijh sostojanijah / V.A. Levickij, V.G. Pavlovich, S.B. Gerashhenko // Tez. dokl. Hl s#ezda anatomov, gistologov i jembriologov. – Poltava, 1992. – S. 142.
6. Mel'man E.P. Puti mikrovaskuljarijacii periferičeskijh nervov i ih plastičnost' / E.P. Mel'man // Arh. anat., gistol. i jembriol. – 1988. – T. 95, № 12. – S. 72–79.
7. Morfofunkcional'nye izmenenija pri metaboličeskom sindrome / O.N. Girina, K.M. Shatrova, E.A. Karlova [i dr.] // Vnutrennjaja medicina – 2007. – T.5, № 5. – S. 23–26.
8. Savel'ev S. V. Nevrogennye mehanizmy razvitija saharного diabeta 1-go tipa / S. V. Savel'ev, V. M. Barabanov, Ju. S. Krivova [i dr.] // Arhiv patologij. – 2008. – № 6. – S. 9–13.
9. Son I. M. Sovremennye osobennosti zabolevaemosti vzrosлого naselenija / I. M. Son, S. A. Leonov, E. V. Ogrzyko // Zdravoohranenie Rossijskoj Federacii. – 2010. – № 1 – S. 3–7.
10. Bataineh A. A Survey of Localized Lesions of Oral Tissues: A Clinicopathological Study / Anwar Bataineh, Ziad Nawaf Al-Dwairi // J. Contemporary Dental Practice. – 2005. – Vol. 6, № 3. – R. 198–201.
11. Batbayar B. Plasticity of the different neuropeptide-containing nerve fibers in the tongue of the diabetic rat / B. Batbayar, T. Zelles, A. Vér [et al.] // J. Peripheral Nervous System. – 2004. – Vol. 9, № 4. – P. 215–223.
12. Shckorbatov Y.G. The influence of differently polarised microwave radiation on chromatin in human cells / Y.G. Shckorbatov, V.N. Pasiuga, N.N. Kolchigin [et al.] // Int. J. Radiat. Biol. – 2009. – Vol. 85, № 4. – P. 322–329.

References

1. A.s. na racionalizators'ku propoziciju Sposib modeljuvannja cukrovogo diabeta v eksperimenti / O.Ja. Zhurakiv's'ka, V.A.

Реферат

ГИСТО-УЛЬТРАСТРУКТУРНОЕ СТРОЕНИЕ ЯЗЫКА ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ I ТИПА

Марусын О.В.

Ключевые слова: язык, сахарный диабет, нервные волокна, нервно-мышечные окончания, микроциркуляторное русло.

Цель работы заключалась в изучении внутримышечных нервов и гемомикроциркуляторного русла языка лабораторных крыс при экспериментальном стрептозотоциновом сахарном диабете 1-го типа у 30 лабораторных крыс весом 250-300 гр. Из них 25 животных составляли экспериментальную группу, которых через 4 и 8 недель выводили из эксперимента. 5 животных составляли контрольную группу. Применяли гисто-ультраструктурные методы выявления нервно-мышечных окончаний и их кровеносного русла. Установлено, что морфологические изменения в этих структурах языка имеют прогрессирующий воспалительно-деструктивный характер, который сопровождается сегментарной демиелинизацией миелиновых нервных волокон с признаками задержки аксонного транспорта и реактивной перестройки нервно-мышечных окончаний. Изменение метрического состава периферического нервного аппарата языка происходит в результате увеличения количества миелиновых нервных волокон среднего и большого диаметра (через 4 недели) и мелкого диаметра (через 8 недель). Ведущим фактором в поражении нервно-мышечных окончаний языка при экспериментальном сахарном диабете является нарушение их кровоснабжения. Морфологическая перестройка структурных компонентов стенки капилляров приводит к расстройству транспортных процессов, что является причиной понижения проницаемости сосудистой стенки, развития ишемии и гипоксии, разрастания неформленной соединительной ткани, нарушения структуры миелиновых и безмиелиновых нервных волокон и миофибрилл.

Summary

HISTOLOGICAL AND ULTRASTRUCTURAL CHARACTERISTICS OF TONGUE IN DIABETES MELLITUS TYPE I

Marusyn O.V.

Key words: tongue, diabetes mellitus, nerve fibers, nerve-muscle endings, microcirculatory bed.

The paper highlights the results obtained by studying structural components of tongue of 30 laboratory rats weighing 250-300 g with streptozotocin-induced diabetes mellitus type I. 25 animals made up the test group, who were killed in the 4th and 8th weeks of the experiment. 5 animals made up a control group. Histological and ultra structural methods were used to find nerve-muscles endings and their blood network. It was found out the morphological changes in these structures of tongue were of progressing inflammatory

and destructive nature that was accompanied by segmental demyelination of myelinated nerve fibres with signs of axon transport delay and reactive remodelling of nerve-muscle endings. The alterations in metrical composition of peripheral nervous apparatus of the tongue resulted from the increase of quantity of myelinated nerve fibres, which were middle and large in their diameter (in 4 weeks) and small in diameter (in 8 weeks). Leading factor resulted in the affection of nerve-muscle endings of tongue in modelled diabetes mellitus type I is the impairment of their blood supply. The morphological alteration of structural components of capillary wall results in the disorder of transport processes that is cause of lowered permeability of vascular walls, the development of ischemia and hypoxia, spreading of indistinct connective tissue, impairing the structure of myelinated and unmyelinated nerve fibres and myofibrils.

УДК: 616 - 099: 547. 593] - 036.11 - 092. 9: 577.112.3: 577.113

Наконечная С.А.

ХАРАКТЕР НЕЙРОМЕДИАТОРНОГО ОТВЕТА В ОРГАНИЗМЕ ЖИВОТНЫХ НА ВОЗДЕЙСТВИЕ КСЕНОБИОТИКОВ БЫТОВОГО НАЗНАЧЕНИЯ

Харьковский национальный университет им. В.Н. Каразина

В работе изучены некоторые стороны метаболизма биогенных аминов и их предшественников в условиях подострого опыта на белых крысах в 1/100 DL50 в случае воздействия неонла - ксенобиотиков нового поколения, а также систему вторичных нейромедиаторов. Установлено структурно-метаболическое нарушение медиаторных регуляции клеточных структур под влиянием исследуемых веществ и включение первичных механизмов адаптации организма животных к вредным факторам в течение длительного времени.

Ключевые слова: биогенные амины, нейромедиаторы, ксенобиотики.

Исследование выполнено в рамках научно-исследовательской работы «Закономерности физиолого-биохимической и структурно-функциональной адаптации биологических систем к факторам среды в онтогенезе» (№ государственной регистрации 0109U005083)

Введение

Одним из наиболее существенных факторов, влияющих на здоровье человека, являются химические факторы, конкретно - поверхностно-активные вещества, которые могут иметь негативное влияние на состояние организма [11]. К таким факторам загрязнения водоемов относятся неонолы – оксиэтилированные производные фенолов, которые имеют поверхностно-активные свойства и неблагоприятно влияют на организм путем изменений биохимических реакций [8]. Поэтому действие неонолов можно рассматривать как стрессовое влияние на организм. Одним из путей приспособления к стрессу можно считать изменение функционального состояния. Это активный процесс, с помощью которого организм отвечает на повседневные нагрузки и поддерживает гомеостаз [14]. Такое состояние имеет место при очень сильном стрессе, снижении способности организма противостоять этому стрессу [12] или при действии хронического стресса [13]. При продолжительных интенсивных внешних воздействиях на организм проявляется повреждающий эффект стресс-реакции, который обусловлен чрезмерной активацией перекисного окисления липидов в мембранах клеток под влиянием катехоламинов [4], что приводит к повреждению клеточных мембран [1], сопровождающемуся ферментацией. С активацией стресс-реализующей системы активируется стресс-лимитирующая система, которая ограничивает повреждающий эффект первой, тормозя выход релизинг-факторов и, как

следствие, выход катехоламинов [5]. Стресс-лимитирующие факторы в головном мозге синтезируются и выделяются определенной системой нейронов: γ -аминомасляная кислота (ГАМК), дофамин, серотонин, глицин, опиоидные и другие пептиды [7]. Ведущая роль катехоламинов в формировании долговременной адаптации при стрессорном повреждении состоит в том, что через α -адренорецепторы и β -аденилатциклазный комплекс они стимулируют ключевые ферменты гликолиза, гликогенолиза, липолиза и приводят к мобилизации углеводных и жировых депо [6], модификации жирнокислотного состава мембран, изменению состояния липидного спектра сыворотки крови [10]. Липотропный эффект катехоламинов также связан с активацией перекисного окисления липидов, вызывает изменение липидного окружения мембраносвязанных ферментов ионных каналов и рецепторов, активируя их [9].

Цель исследования

Актуальным являлось изучение нейромедиаторного ответа организма животных на воздействие химического стрессорного фактора, включающее в себя оценку изменений содержания катехоламинов печени и их предшественников.

Объект и методы исследования

Объектом исследования являлось содержание катехоламинов печени экспериментальных животных под влиянием действия оксиэтилированных производных фенолов в условиях формирования регуляторных изменений в составе

общего адаптационного синдрома. В опытных и контрольных группах насчитывалось по 15 животных (белые крысы самцы) линии Вистар. Вещества в виде водных растворов вводились в желудок утром натощак с помощью зонда в течение 45 суток. В течение дня велось наблюдение за поведением и состоянием животных. Испытаны дозы 1/10, 1/100, 1/1000 DL₅₀ (для АФ 9-12 3,4±0,8 г/кг и для АФС 9-6 КМ 2,2±1,0 г/кг массы тела). Контрольная группа животных получала дистиллированную воду в соответствующем объеме: 1мл на 100 г веса [2]. Экспериментальные манипуляции с лабораторными животными проводились в соответствии с «Общими принципами экспериментов на животных» и отвечали нормам «Европейской Конвенции о защите позвоночных животных, которые используются для экспериментальных и других научных целей» (г. Страсбург, 1985 г.). В качестве модуляторов стресса использовано два поверхностно-активных вещества с определенными свойствами: неонол АФ9-12 - оксиэтилированный алкилфенол на основе тримера пропилена со степенью оксиэтилирования 12 и неонол АФС9-6КМ представляет собой натриевую соль карбокси-

метирированного этоксила на основе изонилфенола со степенью оксиэтилирования 6. Определялся уровень адреналина, норадреналина, дофамина, ДОФА, триптофана, серотонина в гомогенате печени на 45-е сутки эксперимента. Для связывания биогенных моноаминов и их предшественников из гомогенатов использовали карбоксиметилцеллюлозу фирмы «Reanal». Окисление катехоламинов и ДОФА проводили по методу Slabo G. [15]. Определение уровней биогенных моноаминов после колоночной хроматографии осуществляли спектрофлуориметрически (MPF-4 «Хитачи», Япония).

Результаты исследования и их обсуждение

Оценка регуляторной системы катехоламинов печени показала увеличение содержания норадреналина в 4,2 раза при действии АФ 9-12 и в 6,2 раза при действии АФС 9-6 КМ, триптофана в 1,8 раза при действии АФ 9-12 и в 1,6 раза при действии АФС 9-6 КМ, серотонина в 1,9 раза при действии АФ 9-12 и в 1,8 раза при действии АФС 9-6 КМ (табл. 1).

Таблица 1.

Оценка изменений содержания катехоламинов печени и их предшественников у экспериментальных животных под влиянием ксенобиотиков бытового назначения в подостром опыте в дозе 1/100 DL₅₀ (печень, 45 сутки, мкг/г)

Показатели (M±m)	Вещество		Контроль
	АФ 9-12	АФС9-6 КМ	Вода
ДОФА	6,9 ± 1,3*	7,8 ± 0,4*	12,2 ± 2,4
Дофамин	3,15 ± 0,84*	5,47 ± 0,62	6,35 ± 0,62
Норадреналин	1,26 ± 0,43*	1,88 ± 0,14*	0,30 ± 0,17
Адреналин	0,36 ± 0,07	0,36 ± 0,06	0,39 ± 0,07
Триптофан	18,35 ± 1,44*	15,63 ± 1,15*	9,87 ± 0,93
Серотонин	10,26 ± 0,73*	9,60 ± 0,48*	5,39 ± 0,64

Примечание. * - различия достоверны по отношению к контролю, P < 0,05

Напротив, при этих условиях наблюдалось снижение ДОФА в 1,7 раза при действии АФ 9-12 и в 1,4 раза при действии АФС 9-6 КМ, дофамина в 2 раза при действии АФ 9-12 и в 1,2 раза при действии АФС 9-6 КМ. При этом влияние указанных веществ в дозе 1/100 DL₅₀ приводило к повышению уровня норадреналина, триптофана, серотонина в большей степени, чем в дозе 1/1000 DL₅₀: норадреналин на 10% АФ 9-12 и на 40% АФС 9-6 КМ, триптофан на 13% АФ 9-12 и на 24% АФС 9-6 КМ, серотонин на 10% АФ 9-12 и на 11% АФС 9-6 КМ. Полученные результаты свидетельствуют о схожести действия ксенобиотиков на адренэргическую и серотонинэргическую системы. Эти данные отлично совпадают с результатами исследований по влиянию оксиэтилированных производных фенолов на рецепторное звено цитоплазматических мембран [3] и могут свидетельствовать об активации симпатoadреналовой системы, которая является ведущим эфферентным звеном первой стадии адаптации.

Динамика содержания адреналина выходила на нормальный уровень в группах животных, подвергавшихся действию обоих детергентов к

45-м суткам воздействия (табл. 1). Нами данный феномен рассматривается как послестрессие, наступающее к 45-м суткам эксперимента, и которое возможно лишь потому, что в организме развиваются процессы, характерные для формирования устойчивости к высоким дозам чужеродных агентов благодаря действию низких доз этих же веществ.

Выводы

По изменению концентрации катехоламинов и их предшественников в ходе эксперимента показано включение первичных механизмов адаптации организма животных к вредным факторам в течение длительного времени воздействия, что является отображением реакции организма на воздействие экзогенных факторов различной химической природы. С одной стороны, это молекулярные механизмы повреждающего действия, а с другой - процессы, связанные с компенсацией повреждающего действия, направленной на сохранение и поддержание гомеостаза.

Перспективы дальнейших исследований

Полученные данные освещают весомые, но далеко не все аспекты адаптационных возмож-

ностей организма животных. В дальнейшем планируется продолжить исследование липотропного эффекта катехоламинов, который связан с активацией перекисного окисления липидов и вызывает изменение липидного окружения мембраносвязанных ферментов ионных каналов и состояния липидного спектра сыворотки крови животных в ответ на воздействие химических модуляторов стресса в виде поверхностно-активных веществ.

Литература

1. Барабой В. А. Окислительно-антиоксидантный гомеостаз в норме и патологии: в 2-х частях / В. А. Барабой, Д. А. Сутковой. Под ред. Ю. А. Зозули. — К.: Чернобыльинтеринформ. — 1997. — Ч. 1. — 200 с.; Ч. 2. — 220 с.
2. Елизарова О. Н. Пособие по токсикологии для лаборантов / О. Н. Елизарова, Л. В. Жидкова, Т. А. Кочеткова. — М: Медицина, 1974. — 168 с.
3. Зайцева О.В. Действие оксиэтилированного ксилита марки Л-655 на рецепторный аппарат и систему медиаторной регуляции внутриклеточного метаболизма / О.В. Зайцева, В.И. Жуков, Н.А. Ващук [и др.] // Эксперим. i klin. medicina. — 2006. — № 3. — С. 66-69.
4. Наконечна О. А. Вплив простих поліефірів на вміст адреналіну і норадреналіну у сироватці крові щурів / О. А. Наконечна // Експериментальна та клінічна медицина. — 2010. — № 4(49) — С. 45-48.
5. Пшенникова М. Г. Врожденная эффективность стресс-лимитирующих систем, как фактор устойчивости к стрессорным повреждениям / М. Г. Пшенникова // Успехи физиологических наук. — 2003. — Т. 34, № 3. — С. 55—67.
6. Севериновская О. В. Клітинний склад й антиоксидантні властивості крові щурів при моделюванні екологічного навантаження на організм / О. В. Севериновская // Вісник проблем біології і медицини. — 2006. — Вип. 1. — С. 42—49.
7. Хавинсон В. Х. Пептидгормональная регуляция гомеостаза / В. Х. Хавинсон, И. М. Кветной, И. П. Ашмарин // Российский химический журнал. — 2002. — Т. 122, № 2. — С. 190—203.
8. Цыганенко А. Я. Системы биогенных моноаминов и циклических нуклеотидов у животных с индуцированной синтетическими детергентами иммуносупрессией / А. Я. Цыганенко // Эксп. i klin. med. — 2001. — № 1. — С. 18-20.
9. Чекман І. С. Фізіологічні властивості та перспективи корекції функції аденозинтрифосфатчутливих калієвих каналів / І. С. Чекман, К. В. Тарасова, В. Г. Шевчук // Фізіологічний журнал. — 2008. — Т. 54, № 1. — С. 94—106.
10. Шиш А. М. Модифікація жирнокислотного складу мембран як фактор захисту міокарда при стресорному його пошкодженні / А. М. Шиш, Т. В. Кукоба, Л. В. Тумановська [та ін.] // Фізіологічний журнал. — 2005. — Т. 51, №2. — С. 17—23.
11. Щербань Н. Г. Структурно-функциональное состояние мембран в оценке гомеостаза в условиях воздействия на организм ксенобиотиков / Н. Г. Щербань // Экспериментальна і клінічна медицина. — 2006. — № 3. — С. 70—75.
12. Allostatic Load. / A revivе of the literature, 2012. // Canberra: Department of Veterans' Affairs. — 2012. — 93 p.
13. Juster R. Allostatic load biomarkers of chronic stress and impact on health and cognition / R. Juster, B. S. McEwen, S. J. Lupien // Neuroscience and Biobehavioral Review. — 2009. — V. 35. — P. 2—16.

14. Schulkin J. Rethinking Homeostasis: Allostatic Regulation in Physiology and Pathophysiology. / J. Schulkin. — MIT Press, 2008. — 314 p.
15. Slabo G. Modified screening method for rapid simultaneous determination of dopamine, noradrenaline and serotonin in the same brain region / G. Slabo, G. L. Kovacs, G.A. Telegly // Acta Physiol. Hung. — 1983. — V. 61, № 1—2. — P. 51—57.

References

1. Baraboj V. A. Okislitel'no-antioksidantnyj gomeostaz v norme i patologii: v 2-h chastjah / V. A. Baraboj, D. A. Sutkovoij. Pod red. Ju. A. Zozuli. — K.: Chernobyl'interinform. — 1997. — Ch. 1. — 200 s.; Ch.2. — 220 s.
2. Elizarova O. N. Posobie po toksikologii dlja laborantov / O. N. Elizarova, L. V. Zhidkova, T. A. Kochetkova. — M: Medicina, 1974. — 168 s.
3. Zajceva O.V. Dejstvie oksijetilirovannogo ksilita marki L-655 na receptornyj apparat i sistemu mediatornoj reguljacii vnutrikletocznego metabolizma / O.V. Zajceva, V.I. Zhukov, N.A. Vashhuk [i dr.] // Eksperim. i klin. medicina. — 2006. — № 3. — S. 66-69.
4. Nakonechna O. A. Vpliv prostih poliefiriv na vmist adrenalinu i noradrenalinu u sировatci krovi shhuriv / O. A. Nakonechna // Eksperimental'na ta klinichna medicina. — 2010. — № 4(49) — S. 45-48.
5. Pshennikova M. G. Vrozhdenная jeffektivnost' stress-limitorujushhijh sistem, kak faktor ustojchivosti k stressornym povrezhdenijam / M. G. Pshennikova // Uspеhi fiziologicheskijh nauk. — 2003. — T. 34, № 3. — S. 55—67.
6. Severinovskaja O. V. Klitinnij sklad j antioksidantni vlastivostі krovi shhuriv pri modeljuvanni ekolоgichnogo navantazhennja na organizm / O. V. Severinovskaja // Visnik problem biologii i medicini. — 2006. — Vip. 1. — S. 42—49.
7. Havinson V. H. Peptidjergicheskaja reguljacija gomeostaza / V. H. Havinson, I. M. Kvetnoj, I. P. Ashmarin // Rossijskij himicheskij zhurnal. — 2002. — T.122, № 2. — S. 190—203.
8. Cyganenko A. Ja. Sistemy biogennyh monoaminov i ciklicheskih nukleotidov u zhivotnyh s inducirovannoj sinteticheskimi detergentami immunosupressiej / A. Ja. Cyganenko // Eksp. i klin. med. — 2001. — № 1. — S. 18-20.
9. Chekman I. S. Fiziologichni vlastivostі ta perspektivi korekcii funkcii adenozintrifosfatčutlivih kalievih kanaliv / I. S. Chekman, K. V. Tarasova, V. G. Shevchuk // Fiziologichnij zhurnal. — 2008. — T. 54, № 1. — S. 94—106.
10. Shish A. M. Modifikacija zhirkokislотноgo skladu membran jak faktor zahistu miokarda pri stresornomu jogo poshkozhdzheni / A. M. Shish, T. V. Kukoba, L. V. Tumanov'ska [ta in.] // Fiziologichnij zhurnal. — 2005. — T. 51, №2. — S. 17—23.
11. Shherban' N. G. Strukturno-funkcional'noe sostojanie membran v ocenke gomeostaza v uslovijah vozdeystvija na organizm ksenobiotikov / N. G. Shherban' // Eksperimental'na i klinichna medicina. — 2006. — № 3. — S. 70—75.
12. Allostatic Load. / A revivе of the literature, 2012. // Canberra: Department of Veterans' Affairs. — 2012. — 93 p.
13. Juster R. Allostatic load biomarkers of chronic stress and impact on health and cognition / R. Juster, B. S. McEwen, S. J. Lupien // Neuroscience and Biobehavioral Review. — 2009. — V. 35. — P. 2—16.
14. Schulkin J. Rethinking Homeostasis: Allostatic Regulation in Physiology and Pathophysiology. / J. Schulkin. — MIT Press, 2008. — 314 p.
15. Slabo G. Modified screening method for rapid simultaneous determination of dopamine, noradrenaline and serotonin in the same brain region / G. Slabo, G. L. Kovacs, G.A. Telegly // Acta Physiol. Hung. — 1983. — V. 61, № 1-2. — R. 51—57.

Реферат

ХАРАКТЕР НЕЙРОМЕДІАТОРНОЇ ВІДПОВІДІ В ОРГАНІЗМІ ТВАРИН НА ВПЛИВ КСЕНОБІОТИКІВ ПОБУТОВОГО ПРИЗНАЧЕННЯ

Наконечна С.А.

Ключові слова: біогенні аміни, нейромедіатори, ксенобіотики.

В роботі вивчено деякі сторони метаболізму біогенних амінів та їхніх попередників в умовах підгострого досліду на білих щурах в 1/100 DL₅₀ у випадку впливу неонолів – ксенобіотиків нового покоління, а також систему вторинних нейромедіаторів. Встановлено структурно-метаболічне порушення медіаторної регуляції клітинних структур під впливом досліджуваних речовин та включення первинних механізмів адаптації організму тварин до шкідливих чинників впродовж тривалого часу.

Summary

CHARACTER OF NEUROTRANSMITTER RESPONSE PRODUCED BY ANIMALS TO DOMESTIC XENOBIOTICS

Nakonechnaya S.A.

Key words: biogenetical amines, neuromediators, xenobiotics.

This paper highlights some aspects of metabolism of biogenetical amines and their predecessors in subacute experiment on white rats in 1/100 DL₅₀ in case of influence AF 9-12 and AFS 9-6 KM and also the system of secondary neuromediators. It was established that structural metabolic injury of mediator regulation in cellular units resulted from effects produced by the neonols. AF 9-12 caused more severe influence on intracellular metabolism. The results of research of PAV influence on membranes and membranous processes enabled to draw a conclusion about membranotoxic character caused by oxyethylolized derivative of phenols.

УДК 57.043: 577.352.4:547.42/43

Рамазанов В.В., Бондаренко В.А.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ СОДЕРЖАНИЯ АДЕНОЗИНТРИФОСФАТА И 2,3-ДИФОСФОГЛИЦЕРАТА В ЭРИТРОЦИТАХ ДОНОРСКОЙ КРОВИ ПРИ ЗАМОРАЖИВАНИИ

Институт проблем криобиологии и криомедицины НАН Украины (Харьков).

Ранее было показано, что среды, содержащие непроникающий и проникающий защитные компоненты при замораживании-отогреве образцов эритроцитов, обеспечивают устойчивость клеток к действию гипертонического и осмотического (постгипертонического) стрессов. Кроме того, эритроциты, замороженные в комбинированных средах с непроникающим и проникающим криопротекторами, незначительно отличаются по осмотическим и морфологическим характеристикам от интактных клеток. Как известно, данные показатели зависят от концентрации внутриклеточного аденозинтрифосфата (АТФ), потеря которого при гипотермическом хранении или замораживании эритроцитов сопровождается потерей 2,3-дифосфоглицерата (2,3-ДФГ). В работе исследовали содержание главных фосфоорганических соединений эритроцитов (АТФ и 2,3-ДФГ) после замораживания в среде с декстраном и в комбинированной среде с декстраном и 1,2-пропандиолом (1,2-ПД). Показано, что при замораживании эритроцитов в среде с декстраном отмечается значительная потеря АТФ и 2,3-ДФГ. Комбинирование в среде замораживания декстрана и проникающего криопротектора 1,2-ПД обеспечивает удовлетворительное сохранение данных фосфоорганических соединений. Полученные результаты, вероятно, связаны с тем, что включение в среду проникающего криопротектора и проникновение его в клетки обеспечивает ослабление их «критического» сжатия при охлаждении. Это способствует сохранению нормальной локализации ферментов на мембранных структурах и поддержанию клеточного метаболизма в замороженных эритроцитах.

Ключевые слова: эритроциты, замораживание, комбинированный криоконсервант, аденозинтрифосфат, 2,3-дифосфоглицерат.

Данная работа является фрагментом темы «Исследование чувствительности эритроцитов животных к охлаждению, дегидратации и замораживанию при действии модифицирующих факторов и криопротекторов» (№ гос. регистрации 0114U0001318).

В системе микроциркуляции тканей низкое парциальное давление кислорода и механическая деформация эритроцитов запускают последовательность реакций в клетке, в результате которой происходит высвобождение молекул аденозинтрифосфата (АТФ). После выхода из клеток молекулы АТФ связываются с эндотелиальными пуринергическими рецепторами и иницируют «сигнальный» механизм, который приводит к релаксации микрососудов. При этом увеличивается приток крови к органам и тканям, обеспечивая необходимую поставку кислорода [11,16]. При гипотермическом хранении эритроцитов (4-6°C) отмечается нарушение реологических свойств клеток (деформируемость, адгезия) [8]. Такие эритроциты после переливания больным при неотложных состояниях не всегда обеспечивают нормализацию гемодинамики и поставки кислорода тканям [15,20].

Содержание АТФ и 2,3-дифосфоглицерата (2,3-ДФГ), а также реологические характеристики эритроцитов после хранения являются основными показателями для предсказания осложнений трансфузионной терапии [11,16]. При длительном хранении эритроцитов отмечается потеря АТФ и 2,3-ДФГ, а также блокада клеточного механизма высвобождения молекул АТФ при деформирующем воздействии [16,20]. Потеря 2,3-ДФГ при хранении эритроцитов является основной причиной их неспособности увеличивать поставку кислорода в ткани при переливании [12]. Поэтому после хранения необходимо «омоложение» эритроцитов при инкубации в специальных средах, которое приводит к восстановлению концентраций АТФ, 2,3-ДФГ и реологических характеристик клеток [8,14]. С целью исключения процедуры «омоложения» разработан консервант, не содержащий хлоридных ани-

онов, который может обеспечивать сохранение АТФ и 2,3-ДФГ эритроцитов в ходе гипотермического хранения [12].

При замораживании эритроцитов в средах с глицерином или гидроксипропаном крахмалом (ГЭК) [13], а также с декстраном [17] отмечается значительная потеря главных фосфоорганических соединений. Поэтому для сохранения АТФ и 2,3-ДФГ забор крови от доноров и получение эритроцитной массы осуществляют в специальных растворах, которые обеспечивают поддержание клеточного метаболизма и уровня АТФ и 2,3-ДФГ до и после замораживания, а также при последующем гипотермическом хранении [19].

В связи с отрицательным воздействием замораживания на содержание АТФ и 2,3-ДФГ необходимо разработать криоконсервант, который обеспечит сохранение данных фосфоорганических соединений и, возможно, исключит использование специальных «омолаживающих» растворов. Ранее было показано, что при замораживании эритроцитов в комбинированных средах с непроницаемыми и проникающими криопротекторами клетки после размораживания имеют удовлетворительные осмотические и морфологические характеристики [4,5,6]. Данные характеристики при хранении эритроцитов определяются содержанием АТФ [7].

Цель работы

Цель работы – определение степени потери АТФ и 2,3-ДФГ при замораживании эритроцитов в среде с декстраном и в комбинированной среде, содержащей декстран (непроницающий криопротектор) и 1,2-пропандиол (1,2-ПД, проникающий криопротектор).

Объект и методы исследования

В работе использовали NaCl (х.ч.); декстран с молекулярной массой 10000 (Pharmacia Fine Chemicals); 1,2-пропандиол (1,2-ПД, Украина).

Среды замораживания (криоконсерванты) готовили на солевом (0,9% NaCl) растворе, при конечных концентрациях: NaCl – 0,6%, декстран – 20%, 1,2-ПД – 16%.

Кровь II группы, заготовленную на консерванте «глюглицир», получали на Харьковской областной станции переливания крови. После удаления плазмы эритроцитную массу дважды отмывали центрифугированием при 3000 об/мин в течение 2 мин в 10-кратном объеме физиологического раствора соли (0,9% NaCl) при 4-8°C. Третий раз центрифугировали 5 мин, при этом гематокрит осадка эритроцитной массы составлял 70-75%.

Образцы эритроцитов в криоконсерванте объемом 1,2 мл с гематокритом 35-37% в полиэтиленовых капсулах инкубировали 30 мин при 22-24°C, погружали в жидкий азот (-196°C) и выдерживали в течение 5 мин. Капсулы после замораживания переносили на водяную баню при 40°C на 3 минуты (процедура быстрого замора-

живания-отогрева). После отогрева размороженные образцы перемешивали. Контрольный образец эритроцитов (гематокрит 35-37%) готовился на 0,9% NaCl.

Концентрацию суммарного фосфора, неорганического фосфора и фосфора главных фосфоорганических соединений (АТФ и 2,3-ДФГ) определяли, как представлено в работе [3], включая некоторые модификации:

1) Методический подход исключает процедуру адсорбции нуклеотидов на активированном угле из ТХУ-экстракта и последующее озоление пробы, насыщенной 2,3-ДФГ, как это использовалось для определения данного фосфоорганического соединения [3]. В то же время, для определения суммарного кислоторастворимого фосфора эритроцитов, озолению подвергали общий ТХУ-экстракт.

2) В нашей работе не использовался стабилизирующий раствор, содержащий мышьяк, как в [3], где определения оптической плотности (ОП) производили на длине волны 660 нм после 15-минутной выдержки экспериментальных и калибровочных проб. С учетом исключения «катализатора» из реакционной среды измерение ОП осуществляли на длине волны 830 нм после выдерживания экспериментальных и калибровочных проб в течение 60 мин [2].

3) Кроме того, в наших экспериментах используется меньшее количество клеток – 1 мл эритроцитов с гематокритом 35-37%, тогда как в работе [3] – 1 мл плотного осадка эритроцитов (~90%). Это позволяет снизить концентрацию ТХУ от 12,5 до 9%.

Из контрольного и размороженного образцов эритроцитов отбирали 50 мкл с последующим гемолизом и определением концентрации гемоглобина на длине волны $\lambda=415$ нм, при использовании коэффициента молярной экстинкции равным $5,36 \times 10^5$ моль⁻¹ см⁻¹ как представлено в работе [18].

К 1 мл контрольного и замороженного образцов эритроцитов добавляли 1,5 мл ТХУ (9%), перемешивали и инкубировали 15 мин на ледяной бане, затем центрифугировали при 3000 об/мин 15 мин. Полученный надосадок (ТХУ-экстракт) использовали для определения суммарного фосфора, неорганического фосфора и фосфора АТФ, как это представлено в работе [3].

АТФ определяли по формуле (1) [3]:

$$\text{АТФ} = (\Phi_{\text{кр}} - \Phi_{\text{н}}) / 2, \text{ (мкмоль/г Hb)} \quad (1)$$

где: $\Phi_{\text{н}}$ – концентрация неорганического фосфора в ТХУ-экстракте (мкмоль/г Hb),

$\Phi_{\text{кр}}$ – концентрация фосфора после кислотного гидролиза ТХУ-экстракта на кипящей водяной бане (7 мин). Данный гидролиз производит отщепление 2-х фосфатных групп от молекулы АТФ с образованием молекулы АМФ [3].

Определение 2,3-ДФГ эритроцитов осуществляли по формуле (2):

$$2,3\text{-ДФГ} = (\Phi_{\text{общ}} - \Phi_{\text{ост}} - \Phi_{\text{н}} - 3 \cdot \text{АТФ} - 2 \cdot \text{АДФ} - 3 \cdot \text{ФГ}) / 2 \quad (2)$$

где: $\Phi_{\text{общ}}$ – концентрация общего фосфора после выпаривания и сжигания пробы ТХУ-экстракта в нитрате магния и растворения остатка в $0,36 \text{ н } \text{H}_2\text{SO}_4$ [3];

$\Phi_{\text{ост}}=0,07 \cdot \Phi_{\text{общ}}$, включает ~7% фосфора триозо-, пентозо- и гексозофосфат; гуаниновых и инозиновых фосфонуклеотидов и др. «следовых» фосфосоединений [10];

$\text{АДФ}^{\text{к(3)}} = \text{АДФ}^{\text{н(к)}} + (\text{АТФ}^{\text{н(к)}} - \text{АТФ}^{\text{к(3)}})$, при этом $\text{АТФ}^{\text{н}} = 4,23 \pm 0,29$ мкмоль/г Нв; $\text{АДФ}^{\text{н}} = 0,635 \pm 0,1$ мкмоль/г Нв [9].

$3\text{-ФГ}^{\text{к(3)}} = 3\text{-ФГ}^{\text{н(к)}} + ((\Phi_{\text{н}}^{\text{к(3)}} - \Phi_{\text{н}}^{\text{н(к)}}) - (\text{АТФ}^{\text{н(к)}} - \text{АТФ}^{\text{к(3)}}))$, при этом

$3\text{-ФГ}^{\text{н}} = 0,143$ мкмоль/г Нв [9]; $\Phi_{\text{н}}^{\text{н}} = 4,17 \pm 0,38$ мкмоль/г Нв [10].

Надстрочные индексы *н,к,з* обозначают – в норме, в контроле и при замораживании, соответственно.

Определение $\Phi_{\text{общ}}$, по методике цитируемой работы, дает величину $\Phi_{\text{общ}} = 44 \pm 3,5$ мкмоль/г Нв, которая незначительно отличается от $\Phi_{\text{общ}}$, представленной в литературе [9,10]. Вычисления проводились с учетом фактора разведения. Концентрация фосфора и фосфоорганических соединений представлялась как мкмоль/г Нв.

Следует представить еще одну формулу (3) для определения 2,3-ДФГ, использование которой исключает экспериментальное определение $\Phi_{\text{общ}}$, а также исключает $\Phi_{\text{ост}}$, АДФ и 3-ФГ:

$$2,3\text{-ДФГ}^{\text{к(3)}} = 2,3\text{-ДФГ}^{\text{н(к)}} - ((\Phi_{\text{н}}^{\text{к(3)}} - \Phi_{\text{н}}^{\text{н(к)}}) - (\text{АТФ}^{\text{н(к)}} - \text{АТФ}^{\text{к(3)}})) \quad (3)$$

В данной формуле $2,3\text{-ДФГ}^{\text{н}} = 12,27 \pm 0,187$ мкмоль/г Нв, $\text{АТФ}^{\text{н}} = 4,23 \pm 0,29$ мкмоль/г Нв [9], $\Phi_{\text{н}}^{\text{н}} = 4,17 \pm 0,38$ мкмоль/г Нв [10], и представляют

величины в норме. Разность $(\Phi_{\text{н}}^{\text{к(3)}} - \Phi_{\text{н}}^{\text{н(к)}})$ представляет собой общий прирост неорганического фосфора при «гидролизе» АТФ и 2,3-ДФГ; разность $(\text{АТФ}^{\text{н(к)}} - \text{АТФ}^{\text{к(3)}})$ представляет вклад фосфора при «гидролизе» АТФ до АДФ и $\Phi_{\text{н}}$; разность $(\Phi_{\text{н}}^{\text{к(3)}} - \Phi_{\text{н}}^{\text{н(к)}}) - (\text{АТФ}^{\text{н(к)}} - \text{АТФ}^{\text{к(3)}})$ представляет собой прирост фосфора при «гидролизе» 2,3-ДФГ.

Вычисления по формуле (3) дает совершенно близкие величины 2,3-ДФГ величинам, которые были вычислены по формуле (2), что обеспечивает упрощение экспериментальных процедур. Вычисления проводились с учетом фактора разведения. Концентрация фосфора и фосфоорганических соединений представлялась как мкмоль/г Нв.

Статистические расчеты производили на основе результатов, полученных на эритроцитах от 6 доноров. Для определения статистической достоверности результатов использовали непараметрический метод Манна-Уитни при $p < 0,05$ [1].

Результаты исследований и их обсуждение

В контрольных эритроцитах концентрации АТФ и 2,3-ДФГ составляют 3,79 и 9,64 мкмоль/г Нв соответственно. При замораживании в среде с декстраном отмечается значительное снижение концентраций АТФ и 2,3-ДФГ. Если среда замораживания содержала комбинацию декстрана с 1,2-ПД, то это способствовало меньшей потере фосфоорганических соединений (табл.).

Табл.

Содержание фосфоорганических соединений в интактных и замороженных эритроцитах (мкмоль/г Нв).

Образцы эритроцитов	Контроль-ные	Замороженные в декстране	Замороженные в декстран +1,2-ПД	Нормальные Величины [9]
АТФ	3,79±0,51 (100%)	1,69±0,27 (44,8%)	2,83±0,39 (74,6%)	4,23±0,29
2,3-ДФГ	9,64±1,25 (100%)	5,28±0,71 (54,8%)	7,36±1,08 (76,3%)	12,27±0,187

Донорская кровь, получаемая на станции переливания крови, отпускается на 3-й день (2-е суток хранения в растворе «Глюгидир» при 4-6°C) после ее заготовки, поэтому концентрация $\Phi_{\text{н}}$ в ней несколько повышена по сравнению с нормой вследствие частичного гидролиза АТФ и 2,3-ДФГ. Результаты показывают, что через 2-е суток хранения крови потеря 2,3-ДФГ выше, чем АТФ. Так, в норме АТФ составляет 4,23 мкмоль/г Нв, а после хранения – 3,79 мкмоль/г Нв (табл.). Содержание 2,3-ДФГ в норме – 12,27 мкмоль/г Нв, после хранения – 9,64 мкмоль/г Нв (табл.).

Полученные результаты, свидетельствующие о потере АТФ и 2,3-ДФГ при замораживании в среде с декстраном, согласуются с данными литературы [17]. Кроме того, при замораживании эритроцитов в среде с глицерином или ГЭК также отмечается потеря данных фосфоорганических соединений [13]. В связи с удовлетворительной степенью сохранения АТФ и 2,3-ДФГ при

замораживании эритроцитов в комбинированной среде с непроникающим (декстран) и проникающим (1,2-ПД) криопротекторами следует отметить, что подобные криоконсерванты обеспечивают сохранение осмотических и морфологических характеристик клеток [4,5,6], которые, как известно, определяются содержанием внутриклеточного АТФ [7].

Таким образом, представленный методический подход позволяет оценить содержание основных фосфоорганических соединений АТФ и 2,3-ДФГ как в интактных, так и в замороженных эритроцитах. Кроме того, данный метод можно использовать для оценки концентраций данных соединений при гипотермическом хранении крови и эритромаксы.

Выводы

1. При замораживании эритроцитов в среде с декстраном отмечается значительная потеря

главных фосфоорганических соединений АТФ и 2,3-ДФГ.

2. Комбинированный криоконсервант, содержащий декстран и 1,2-пропандиол обеспечивает удовлетворительное сохранение АТФ и 2,3-ДФГ при замораживании.

Перспективы дальнейших исследований

В последующей работе планируется исследовать содержание главных фосфоорганических соединений (АТФ и 2,3-ДФГ) в эритроцитах, замороженных в среде с полиэтиленгликолем и в комбинированной среде с полиэтиленгликолем и 1,2-пропандиолом.

Литература

1. Быстрые методы статистической обработки и планирование экспериментов / Ашмарин И.П., Васильев И.П., Амбросов В.А. – Л.: Из-во Ленингр. Ун-та. – 1975. – 76 с.
2. Басова Е.М. Спектрофотометрическое определение ортофосфат-ионов в пластовых водах для проведения индикаторных исследований / Е.М. Басова, В.М. Иванов // Вест. Моск. Ун-та. Сер.2. Химия. – 2012. – Т.53, № 3. – С. 165-180.
3. Виноградова И.Л. Метод одновременного определения 2,3-ДФГ и АТФ в эритроцитах / И.Л. Виноградова, С.Ю. Багрянцева, Г.В. Девриз // Лаб. Дело. – 1980. – № 7. – С. 424-426.
4. Рамазанов В.В. Свойство эритроцитов, замороженных в среде с полиэтиленгликолем и 1,2-пропандиолом / В.В. Рамазанов, Е.Л. Воловельская, В.А. Коптелов, В.А. Бондаренко // Вісник проблем біології і медицини. – 2014. – Т. 2, Вип. 3. – С. 230–236.
5. Рамазанов В.В. Свойства эритроцитов, замороженных в комбинированной среде с полиэтиленгликолем и диметилсульфоксидом / В.В. Рамазанов, Т.И. Дейнеко, Е.Л. Воловельская [и др.] // Биотехнология. – 2012. – Т.5, №2. – С. 106–114.
6. Рамазанов В.В. Эффективность комбинированных криоконсервантов, содержащих глицерин или 1,2-пропандиол при замораживании эритроцитов / В.В. Рамазанов // Проблемы криобиологии. – 2011. – Т. 21, №2 – С. 125–136.
7. Almizraq R. Storage of red blood cells affects membrane composition, microvesiculation, and in vitro quality / R. Almizraq, J.D. Tchir, J.L. Holovati, J.P. Acker // Transfusion. – 2013. – Vol.53, N10 – P.2258-2267.
8. Barshtein G. Storage-induced damage to red blood cell mechanical properties can be only partially reversed by rejuvenation / G. Barshtein, A. Gural, N. Manny [et. al.] // Transfus Med Hemother. – 2014. – Vol. 41, N3 – P.197-204. Beutler E. Red cell metabolism. A manual of biochemical methods / E. Beutler // Grune&Stratton, New York, 1975. – 160 p.
9. Dyce B.J. A rapid nonenzymatic assay for 2,3-DPG in multiple specimens of blood / B.J. Dyce, S.P. Bessman // Arch Environ Health. – 1973. – Vol. 27, N2 – P.112-115.
10. Ellsworth M.L. Role of erythrocyte-released ATP in the regulation of microvascular oxygen supply in skeletal muscle / M.L. Ellsworth, C.G. Ellis, R.S. Sprague // Acta Physiol (Oxf). – 2016. – Vol.216, N3. – P.265-276.
11. Högman C.F. Storage of red blood cells with improved maintenance of 2,3-bisphosphoglycerate / C.F. Högman, H. Löf, H.T. Meryman // Transfusion. – 2006. Vol.46, N9 – P.1543-1552.
12. Korsak J. Evaluation of two distinct cryoprotectants for cryopreservation of human red blood cell concentrates / J. Korsak, A. Goller, A. Rzeszotarska, K. Pleskacz // Cryo Letters. – 2014. – Vol. 35, N1 – P.15-21.
13. Koshkaryev A. Rejuvenation treatment of stored red blood cells reverses storage-induced adhesion to vascular endothelial cells / A. Koshkaryev, O. Zelig, N. Manny [et. al.] // Transfusion. – 2009. – Vol. 49, N10 – P.2136-2143.
14. Qu L. Clinical effects of red blood cell storage / L. Qu, D.J. Triulzi // Cancer Control. – 2015. – Vol. 22, N1. – P.26–37.
15. Patel R.P. Losing control over adenosine 5'-triphosphate release: implications for the red blood cell storage lesion / R.P. Patel // Crit Care Med. – 2011. – Vol.39, N11. – P.2573-2574.
16. Pellerin-Mendes C. In vitro study of the protective effect of trehalose and dextran during freezing of human red blood cells in liquid nitrogen / C. Pellerin-Mendes, L. Million, M. Marchand-Arvier [et al.] // Cryobiology. – 1997. – Vol. 35, N2. – P.173–186.

17. Shaklai N. Classification and localization of hemoglobin binding sites on the red blood cell membrane / N. Shaklai // Biochemistry. – 1977. – Vol.16, N25. – P.5593–5597.
18. Valeri C.R. In vivo survival of apheresis RBCs, frozen with 40-percent (wt/vol) glycerol, deglycerolized in the ACP 215, and stored at 4 degrees C in AS-3 for up to 21 days / C.R. Valeri, G. Ragno, L. Pivacek // Transfusion. – 2001. – Vol. 41, N7. – P.928–932.
19. Zhu H. Impaired adenosine-5'-triphosphate release from red blood cells promotes their adhesion to endothelial cells: a mechanism of hypoxemia after transfusion / H. Zhu, R. Zennadi, B.X. Xu [et. al.] // Crit Care Med. – 2011. – Vol. 39, N11. P.2478-2486.

References

1. Bystrye metody statisticheskoj obrabotki i planirovaniye jeksperimentov / Ashmarin I.P., Vasil'ev I.P., Ambrosov V.A. – L.: Iz-vo Leningr. Un-ta. – 1975. – 76 s.
2. Basova E.M. Spektrofotometricheskoe opredeleniye ortofosfat-ionov v plastovyykh vodakh dlja provedeniya indikatornykh issledovaniy / E.M. Basova, V.M. Ivanov // Vest. Mosk. Un-ta. Ser.2. Himiya. – 2012. – T.53, № 3. – S. 165-180.
3. Vinogradova I.L. Metod odnovremennogo opredeleniya 2,3-DFG i ATF v jeritrocitah / I.L. Vinogradova, S.Ju. Bagrjanceva, G.V. Derviz // Lab. Delo. – 1980. – № 7. – S. 424-426.
4. Ramazanov V.V. Svoystvo jeritrocitov, zamorozhennyh v srede s polijetilenglikolem i 1,2-propandiolom / V.V. Ramazanov, E.L. Volovel'skaja, V.A. Koptelov, V.A. Bondarenko // Visnik problem biologii i medicini. – 2014. – T. 2, Vip. 3. – S. 230–236.
5. Ramazanov V.V. Svoystva jeritrocitov, zamorozhennyh v kombinirovannoj srede s polijetilenglikolem i dimetilsul'foksidom / V.V. Ramazanov, T.I. Dejneko, E.L. Volovel'skaja [i dr.] // Biotehnologija. – 2012. – T.5, №2. – S. 106–114.
6. Ramazanov V.V. Jeffektivnost' kombinirovannyh kriokonservantov, soderzhashhih glicerin ili 1,2-propandiol pri zamorazhivaniy jeritrocitov / V.V. Ramazanov // Problemy kriobiologii. – 2011. – T. 21, №2 – S. 125–136.
7. Almizraq R. Storage of red blood cells affects membrane composition, microvesiculation, and in vitro quality / R. Almizraq, J.D. Tchir, J.L. Holovati, J.P. Acker // Transfusion. – 2013. – Vol.53, N10 – P.2258-2267.
8. Barshtein G. Storage-induced damage to red blood cell mechanical properties can be only partially reversed by rejuvenation / G. Barshtein, A. Gural, N. Manny [et. al.] // Transfus Med Hemother. – 2014. – Vol. 41, N3 – P.197-204. Beutler E. Red cell metabolism. A manual of biochemical methods / E. Beutler // Grune&Stratton, New York, 1975. – 160 p.
9. Dyce B.J. A rapid nonenzymatic assay for 2,3-DPG in multiple specimens of blood / B.J. Dyce, S.P. Bessman // Arch Environ Health. – 1973. – Vol. 27, N2 – P.112-115.
10. Ellsworth M.L. Role of erythrocyte-released ATP in the regulation of microvascular oxygen supply in skeletal muscle / M.L. Ellsworth, C.G. Ellis, R.S. Sprague // Acta Physiol (Oxf). – 2016. – Vol.216, N3. – P.265-276.
11. Högman C.F. Storage of red blood cells with improved maintenance of 2,3-bisphosphoglycerate / C.F. Högman, H. Löf, H.T. Meryman // Transfusion. – 2006. Vol.46, N9 – P.1543-1552.
12. Korsak J. Evaluation of two distinct cryoprotectants for cryopreservation of human red blood cell concentrates / J. Korsak, A. Goller, A. Rzeszotarska, K. Pleskacz // Cryo Letters. – 2014. – Vol. 35, N1 – P.15-21.
13. Koshkaryev A. Rejuvenation treatment of stored red blood cells reverses storage-induced adhesion to vascular endothelial cells / A. Koshkaryev, O. Zelig, N. Manny [et. al.] // Transfusion. – 2009. – Vol. 49, N10 – P.2136-2143.
14. Qu L. Clinical effects of red blood cell storage / L. Qu, D.J. Triulzi // Cancer Control. – 2015. – Vol. 22, N1. – P.26–37.
15. Patel R.P. Losing control over adenosine 5'-triphosphate release: implications for the red blood cell storage lesion / R.P. Patel // Crit Care Med. – 2011. – Vol.39, N11. – P.2573-2574.
16. Pellerin-Mendes C. In vitro study of the protective effect of trehalose and dextran during freezing of human red blood cells in liquid nitrogen / C. Pellerin-Mendes, L. Million, M. Marchand-Arvier [et al.] // Cryobiology. – 1997. – Vol. 35, N2. – P.173–186.
17. Shaklai N. Classification and localization of hemoglobin binding sites on the red blood cell membrane / N. Shaklai // Biochemistry. – 1977. – Vol.16, N25. – P.5593–5597.
18. Valeri C.R. In vivo survival of apheresis RBCs, frozen with 40-percent (wt/vol) glycerol, deglycerolized in the ACP 215, and stored at 4 degrees C in AS-3 for up to 21 days / C.R. Valeri, G. Ragno, L. Pivacek // Transfusion. – 2001. – Vol. 41, N7. – P.928–932.
19. Zhu H. Impaired adenosine-5'-triphosphate release from red blood cells promotes their adhesion to endothelial cells: a mechanism of hypoxemia after transfusion / H. Zhu, R. Zennadi, B.X. Xu [et. al.] // Crit Care Med. – 2011. – Vol. 39, N11. P.2478-2486.

Реферат

ВИЗНАЧЕННЯ ВМІСТУ АДЕНОЗИНТРИФОСФАТУ І 2,3-ДИФОСФОГЛІЦЕРАТУ В ЕРИТРОЦИТАХ ДОНОРСЬКОЇ КРОВІ ПРИ ЗАМОРОЖУВАННІ.

Рамазанов В.В., Бондаренко В.А.

Ключові слова: еритроцити, заморожування, комбінований кріоконсервант, аденозинтрифосфат, 2,3-дифосфогліцерат.

Раніше було показано, що середовища, які містять непроникні та проникні захисні компоненти при заморожуванні-відігріві зразків еритроцитів, забезпечують стійкість клітин до дії гіпертонічного і осмотичного (післягіпертонічного) стресів. Крім того, еритроцити, які були заморожені в комбінованих середовищах з непроникними і проникними кріопротекторами, незначно відрізняються за осмотичними і морфологічними характеристиками від інтактних клітин. Як відомо, дані показники залежать від концентрації внутрішньоклітинного аденозинтрифосфату (АТФ), втрата якого при гіпотермічному зберіганні або заморожування еритроцитів супроводжується втратою 2,3-дифосфогліцерату (2,3-ДФГ). В роботі досліджували вміст головних фосфоорганічних з'єднань еритроцитів (АТФ і 2,3-ДФГ) після заморожування в середовищі з декстраном і в комбінованому середовищі з декстраном та 1,2-пропандіолом (1,2-ПД). Показано, що при заморожуванні еритроцитів в середовищі з декстраном відзначається значна втрата АТФ і 2,3-ДФГ. Комбінування в середовищі заморожування декстрану і проникного кріопротектору 1,2-ПД забезпечує задовільне збереження даних фосфоорганічних з'єднань. Отримані результати, ймовірно, пов'язані з тим, що включення в середовище проникного кріопротектору і проникнення його в клітини забезпечує послаблення їх «критичного» стиснення при охолодженні. Це сприяє збереженню нормальної локалізації ферментів на мембранних структурах і підтримці клітинного метаболізму в розморожених еритроцитах.

Summary

EVALUATION OF ATP AND 2,3-BIPHOSPHO-GLYCERATE CONTENT IN ERYTHROCYTES OF DONOR BLOOD DURING FREEZING

Ramazanov V.V., Bondarenko V.A.

Key words: red blood cells, freeze, combined cryopreservatives, adenosine triphosphate, 2,3- biphospho-glycerate.

It was previously shown that media containing permeable and impermeable protective components during freezing-warming of red blood cell samples provide cell resistance to the action of osmotic and hypertonic (post-hypertonic) stress. In addition, the red blood cells that have been frozen in combined environments with impermeable and permeable cryoprotectants slightly differ in osmotic and morphological characteristics from intact cells. These figures are known to depend on the concentration of intracellular adenosine triphosphate (ATP), the loss of which during hypothermic storage or freezing of red blood cells is accompanied by the loss of 2,3-biphospho-glycerate (2,3-BPG). This study was aimed to evaluating the contents of the main phosphor-organic compounds of erythrocytes (ATP and 2,3-BPG) after freezing in the medium with dextran and in the medium with dextran and combined 1,2-propanediol (1,2-PD). It has been shown that the freezing of red blood cells in the medium with dextran makes a significant loss of ATP and 2,3-BPG. Combining of dextran and permeable cryopreservatives 1,2-PD in the medium provides satisfactory storage of phosphor-organic compounds. The results obtained are probably due to the fact that the inclusion of permeable cryoprotectants and its entering cells into the medium provides weakening of their "critical" compression in cooling. This helps to preserve normal localization of enzymes on membrane structures and to support cellular metabolism in thawed red blood cells.

УДК 615.31:547.857.4]:615.222.015.4

Самура І.Б., Григор'єва Л.В., Самура Б.А.

МЕХАНІЗМ АНТИАРИТМІЧНОЇ ДІЇ

8-ЗАМІЩЕНИХ 7-В-ГІДРОКСИ- γ -(2'-МЕТИЛФЕНІЛОКСИ) ПРОПІЛКСАНТИНУ

Запорізький державний медичний університет,
Харківський національний університет імені В.Н. Каразіна,
Національний фармацевтичний університет (м. Харків)

Актуальною проблемою сучасної фармації та медицини є пошук нових антиаритмічних засобів, які не викликають побічних ефектів. З метою пошуку нових антиаритмічних лікарських засобів та вивчення певних механізмів їх дії були проведені дослідження антиаритмічної активності 8-заміщених 7- β -гідрокси- γ -(2'-метилфенілокси) пропілксантину на моделях аконітинової, хлоридкальцієвої та адреналінової аритмій. Дослідження виявили, що найбільш перспективна сполука в даному ряду, 7- β -гідрокси- γ -(2'-метилфенілокси) пропіл-8-аміноксантин в дозі 59,8 мг/кг, зменшувала кількість випадків аритмій, подовжувала латентний період, скорочувала тривалості аритмій, зменшувала відсоток летальних наслідків серед експериментальних тварин. Антиаритмічна активність 7- β -гідрокси- γ -(2'-метилфенілокси)пропіл-8-аміноксантину перевищувала референс-препарати прокаїнамід та аймалін на даних моделях аконітинової і хлоридкальцієвої аритмій, що свідчить про наявність у цієї сполуки властивостей антиаритміків IA класу і наявності значної терапевтичної ширини. 7- β -гідрокси- γ -(2'-метилфенілокси)пропіл-8-аміноксантин, як нетоксична речовина з антиаритмічними властивостями, може бути стати джерелом створення нового високоефективного антиаритмічного препарату.

Ключові слова: метилксантини, адреналін, аритмії, катехоламіни, прокаїнамід, аймалін.

Дана робота є фрагментом НДР ЗДМУ «Синтез, фізико-хімічні і біологічні властивості ксантинових ксенобіотиків», № держ. реєстрації 1Н15.00.02.01.

Вступ

Згідно даних експертів ВООЗ, порушення серцевого ритму є однією з найнебезпечніших маніфестацій патології серцево-судинної системи. В останні десятиліття спостерігається збільшення поширеності серцевих аритмій серед людей працездатного віку в Україні. Різноманітність їх форм, іноді відсутність ефективного лікування, наявність пароксизмів призводить до раптової серцевої (аритмічної) смерті. У 83% випадків її причинами є шлуночкові аритмії, у 17% – брадіаритмії [1, 4, 6]. Значна кількість антиаритмічних засобів, що застосовують в теперішній час, володіє власною аритмогенною активністю, кардіодепресивною дією, завдяки чому фармакотерапія порушень ритму не приводить в ряді випадків до позитивних результатів [8, 10]. В цьому зв'язку актуальною задачею сучасної експериментальної фармакології є пошук нових фармакологічних речовин, які б володіли високою антиаритмічною активністю без кардіодепресивної дії при найменшій виразності побічної дії. Слід зазначити, що спроби створення нових лікарських засобів на основі відомих антиаритміків найчастіше не мали помітного успіху. Майже всі ефективні ААЗ, що відносяться до IA, IC, II і III класів, мають негативну інотропну дію, унаслідок чого фармакотерапія цими препаратами у хворих із систолічною дисфункцією лівого шлуночка найчастіше недостатньо ефективна.

Аритмії можуть бути маніфестацією не тільки захворювання та порушень функцій самого міокарду, але й різноманітних функціональних, електrolітних, нейрогуморальних, і/або нервових

розладів. Робоча класифікація антиаритмічних препаратів, запропонована Vaghan Williams (1984) в модифікації Harrison (1985), базується на електрофізіологічних особливостях впливу антиаритмічних препаратів на ізольований препарат міокарду, враховує механізм дії і відображає весь комплекс їх фармакологічних властивостей.

Викликає особливий інтерес вивчення антиаритмічної, антифібриляторної і кардіопротекторної дії пуринових похідних, які являються природними метаболітами, приймають активну участь в регуляції різноманітних фізіологічних процесів та мають позитивну інотропну дію [11-14]. Проблема пошуку біологічно активних сполук серед похідних метилксантину актуальна і перспективна. Інтерес до метилксантинів як до антагоністів аденозинових рецепторів значно збільшився в останні роки у зв'язку з визначенням важливої ролі аденозину в патогенезі аритмій в експериментах *in vivo* та *in vitro* на моделях експериментальної гіпоксії та інфаркту міокарду. Ендогенний аденозин залучається в патогенез після трансплантаційної брадиаритмії, дисфункції синусового вузлу, які являються частими ускладненнями після пересадки серця і викликають необхідність імплантації постійного електрокардіостимулятора [8-10]. В цьому зв'язку, актуальною проблемою експериментальної фармакології є пошук високоефективних антиаритмічних препаратів з низькою токсичністю та широкою фармакодинамікою.

Увагу дослідників привертають сполуки, механізм дії яких не дозволяє віднести їх до того чи іншого класу антиаритмічних препаратів. Прик-

ладом можуть служити похідні пурину. Похідні пурину є природними метаболітами і беруть активну участь у регуляції різних фізіологічних процесів. У ряді досліджень показано, що деякі похідні пурину виявляють антиаритмічні властивості [5, 7, 11-14].

Мета роботи

Мета роботи – дослідження антиаритмічної активності 8-заміщених 7- β -гідрокси- γ -(2'-метилфенілокси) пропілксантину, та вивчення певних механізмів їх антиаритмічної дії.

Об'єкт і методи дослідження

Об'єктом досліджень були 5 сполучень в ряду 8-заміщених 7- β -гідрокси- γ -(2'-метилфенілокси)пропілксантину (спол. 1-5). Синтез речовин здійснено на кафедрі біологічної хімії та лабораторної діагностики Запорізького державного медичного університету професором Романенко М.І. (зав. кафедри професор Александрова К.В.). Структура синтезованих речовин підтверджена за допомогою сучасних фізико-хімічних методів елементного аналізу, УФ-, ІК-, ПМР- і мас-спектрометричних методів, а чистота контролювалась методом тонкошарової хроматографії. ЛД₅₀ обчислювали за методом Літчфілда і Уілкоксона з застосуванням критерію χ^2 . Згідно з класифікацією К.К. Сидорова, всі досліджувані сполуки відносяться до малотоксичних та нетоксичних речовин (ЛД₅₀ = 475,0-1195,0 мг/кг).

Антиаритмічну активність 8-заміщених 7- β -гідрокси- γ -(2'-метилфенілокси) пропілксантину вивчали на моделях порушення серцевого ритму (аконітиновій, хлорідкальцієвій та адреналіновій) шляхом внутрішньовенного введення аритмогенів: аконітина сульфату у дозі 50 μ г/кг, кальцію хлориду – 250 мг/кг, адреналіну гідротартрату – 220 μ г/кг наркотизованим щурам-самцям (гексенал у дозі 60 мг/кг підшкірно) (n=155) лінії Вістар масою 180-250 г. Як контроль використовували інтактних чи адаптованих тварин, яким внутрішньовенно вводили 0,9% розчин натрію хлориду (0,1 мл/100 г) [2]. Утримання тварин та експерименти проводилися відповідно до положень «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментів та інших наукових цілей» (Страсбург, 2005), «Загальних етичних принципів експериментів на тваринах», ухвалених П'ятим національним конгресом з біоетики (Київ, 2013).

Досліджувані речовини вводили в дозі 0,05 ЛД₅₀ у вигляді 0,75% водяного розчину. Сполуки 1-5 та препарати порівняння прокаїнамід та ай-малін вводили в ефективних дозах за 5 хвилин до моделювання аритмії або на фоні розвиненої

аритмії. В кожній експериментальній групі було 7 піддослідних тварин. ЕКГ реєстрували через 3 хвилини в II стандартному відведенні до 2-ої години включно на апараті ЕЕГП4-02. Підраховували частоту надшлуночкових (фібриляція передсердя, надшлуночкова пароксизмальна тахікардія) і шлуночкових (шлуночкова екстрасистоля, шлуночкова тахікардія, фібриляції шлуночків) скорочень у кожній групі експерименту. Оцінку антиаритмічних властивостей досліджуваних сполук проводили за наступними критеріями: частота випадків та тяжкість аритмії на тлі застосування досліджуваної сполуки, здатність сполуки віддаляти початок аритмії, тривалість життя тварин, відсоток виживаності піддослідних тварин.

Оцінку антиаритмічних властивостей досліджених сполук проводили за наступними критеріями: частота випадків виникнення аритмії на фоні досліджуваних сполук, здатність сполук віддаляти початок аритмії, впливати на тривалість життя досліджуваних тварин, виживаність піддослідних тварин.

Оскільки CaCl₂ та адреналінові аритмії мають переважно адренергічний характер, було досліджено вміст адреналіну, норадреналіну, ДОФА і дофаміну в міокарді до та після застосування досліджуваних сполук. Після декапітації у тварин виймали міокард з грудної клітки та розміщували його у рідкому азоті. Після цього на льоду подрібнювали та готували гомогенат для визначення рівню катехоламінів [3]. Вміст катехоламінів вимірювали спектрофлуориметричним методом на флуориметрі Ф-3, з'єднаному з стабілізатором ВС-9. Статистичну обробку результатів експериментів здійснювали за допомогою програм для медико-біологічних досліджень 3di 7m з пакету BMDP (BMDP Statistical Software).

Результати досліджень та їх обговорення

Після введення щурам аконітину порушення ритму виникали після латентного періоду 142 \pm 18 сек. Розвивалися надшлуночкові і шлуночкові екстрасистоли (94%), порушення атріовентрикулярної провідності, шлуночкова тахікардія (83%) та фібриляція шлуночків (22%). Тривалість порушень ритму склала 7,3 \pm 1,2 хвилин, 89% тварин загинуло, 11% вижило у зв'язку з оборотністю аритмії. Аналіз одержаних результатів на аконітиновій моделі аритмії (табл. 1, рис.1) показав, що деякі 8-заміщені 7- β -гідрокси- γ -(2'-метилфенілокси) пропілксантину володіють антиаритмічними властивостями.

Таблиця 1
Антиаритмічна активність 8-заміщених 7-β-гідрокси-γ-(2'-метилфенілокси)пропілксантину на моделі аконітинових аритмій

Сполука №№	Доза, мг/кг	Латентний період, хвил.	Тривалість аритмій, хвил.	Аритмії	
				всього	ФШ
Контроль	–	2,36 ± 0,3	7,3 ± 1,2	6	6
Прокаїнамід	20,0	4,1 ± 0,12*	4,3 ± 0,3*	1*	0*
Аймалін	2,0	3,82 ± 0,3*	5,3 ± 0,3*	1*	1*
1	36,6	3,1 ± 0,3	5,6 ± 0,85	4	4
2	29,5	4,2 ± 0,4	4,8 ± 0,6	5	4
3	23,8	5,6 ± 0,2*	3,3 ± 0,4*	2*	2*
4	42,3	3,2 ± 0,6	6,7 ± 0,3	1*	0*
5	59,8	6,12 ± 0,12*	2,8 ± 0,6*	1*	0*

Примітка: * – різниця вірогідна при $p < 0.05$.

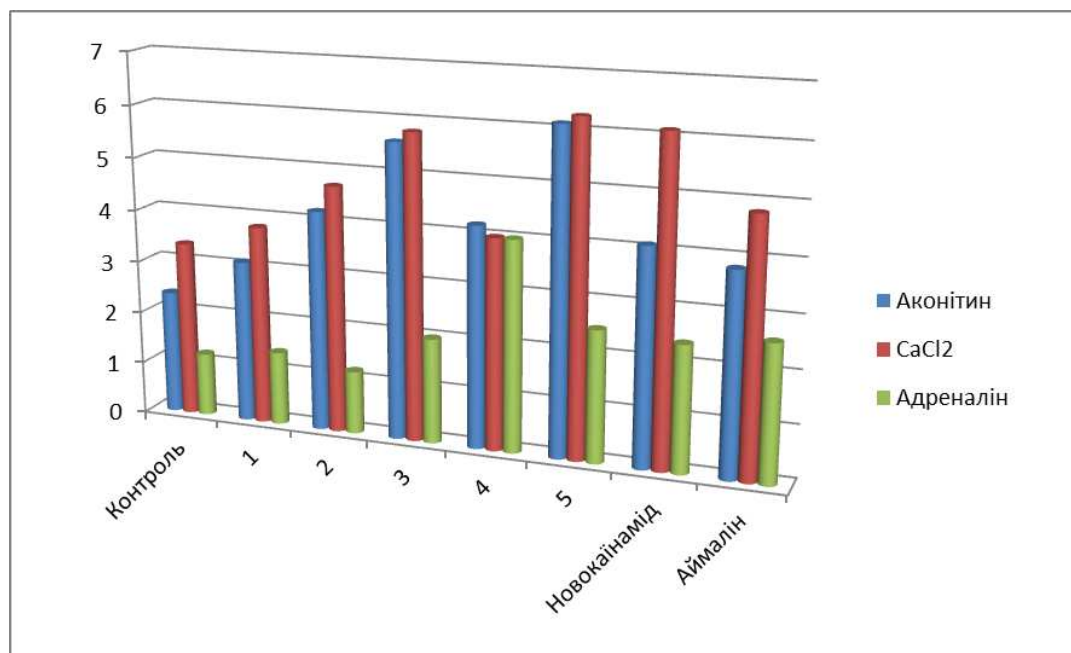


Рис. 1. Вплив 8-заміщених 7-β-гідрокси-γ-(2'-метилфенілокси)пропілксантину на виникнення аконітинових, CaCl₂ та адреналінових аритмій.

Найбільшу антиаритмічну активність проявила сполука 5, що містить у положенні 8 аміногрупу, яка сприяла більш пізньому початку аритмій, подовжувала латентний період в 1,8 разу. Тривалість аритмії зменшувалась у 2,6 разу у порівнянні з контролем та 1,5 і 1,6 разу у порівнянні з прокаїнамідом та аймаліном відповідно. Встановлено, що профілактичне введення щуром сполуки 5 в дозі 59,8 мг/кг в 100% випадків попереджував виникнення незворотних порушень серцевого ритму у щурів та їх загибель. Так, число злоскісних шлуночкових аритмій знизилось з 83% до 10,6%. Порушення ритму у вигляді екстрасистолії (26,3%) виникали значно пізніше контролю (140±23 сек), тривалість їх була в 2,3 рази меншою (2,7 хвилин) і вони не носили загрозовий для життя характер. Сполука 5 не тільки попереджувала, але й відновлювала ритм і усувала порушення серцевої діяльності, викликані аконітином в 100% випадків через 21±3 секунди з моменту введення препарату в дозі 59,8 мг/кг. Новокаїнамід в дозі 20 мг/кг нормалізував серцевий ритм в 80% випадків, аймалін – в

100% випадків. Антиаритмічна дія сполуки 5 супроводжувалась збільшенням тривалості життя експериментальних тварин. В групах тварин, що отримали сполуки 3 і 5, усі тварини вижили, сполуки 1, 2 і 4 – вижило 50,1–66,7% тварин. Мінімальну антиаритмічну на моделі аконітинових аритмій проявили сполуки 1 та 4, що мають у 8-му положенні N,N-диметиламіновий та метиламінів радикали відповідно. Уведення у восьму позицію N-етиламінового та N-ізоамиламінового радикалів (сполуки 2 і 3 відповідно) затримувало виникнення порушень серцевого ритму у експериментальних тварин в 1,8 та 2,4 рази, що перевершувало недостатньо антиаритмічну дію за цим показником препаратів порівняння аймаліну та прокаїнамід.

Аналіз отриманих результатів показав, що після введення кальцію хлориду через 3,28 ± 0,3 хвилин виникали шлункові аритмії: політопна шлункова екстрасистолія (100% випадків), шлункова тахікардія (66,7%), фібриляція шлуночків (100%), що реєструвались протягом 4-5 хвилин (табл. 2).

Таблиця 2
Антифібриляторна активність 8-заміщених 7-β-гідрокси-γ-(2'-метилфенілокси) пропілксантину на моделі CaCl₂ аритмій

Сполука №№	Доза, мг/кг	Латентний період, хвил.	Тривалість аритмій	Аритмії	
				всього	ФШ
Контроль	–	3,35 ± 0,3	4,3 ± 1,2	6	6
Прокаїнамід	20,0	6,12 ± 0,4*	3,3 ± 0,4*	2*	0*
Аймалін	2,0	4,82±0,3*	2,1±0,2*	1*	1*
1	36,6	3,8 ± 0,4	3,4 ± 0,3	4	2*
2	29,5	4,7 ± 1,4	3,6 ± 0,8	5	2*
3	23,8	5,8 ± 1,2*	3,0 ± 0,5*	1*	0*
4	42,3	4,0±0,2	3,5±0,4	4	0*
5	59,8	6,27 ± 1,4*	1,8 ± 0,89	0*	2*

Примітка: * – різниця вірогідна при p < 0.05.

На моделі хлоридкальцієвих аритмій виявлено антифібриляторну активність в усіх сполуках, що вивчалися. Профілактичне уведення сполук 1-5 затримувало виникнення аритмій і подовжувало латентний період маніфестації аритмій у 1,2–1,8 рази. Серед досліджених 8-заміщених 7-п-хлорбензил-3-метилксантину на моделі хлоридкальцієвої аритмій сполука 4 продемонструвала антифібриляторну активність, що не поступалась референс-препаратам прокаїнамиду та аймаліну.

Після введення кальцію хлориду в перші 30-60 сек розвивалися шлуночкові аритмії: політропна шлуночкова екстрасистоля (75%), епізоди шлуночкової тахікардії (62,5%), фібриляції шлуночків (31,25%), які тривали до 5 хвилин. Попереднє введення 7-п-хлорбензил-8-N-циклогексиламіно-3-метилксантину запобігало розвитку аритмій. Повторне введення кальцію хлориду через 30 хвилин викликало типові для нього порушення ритму.

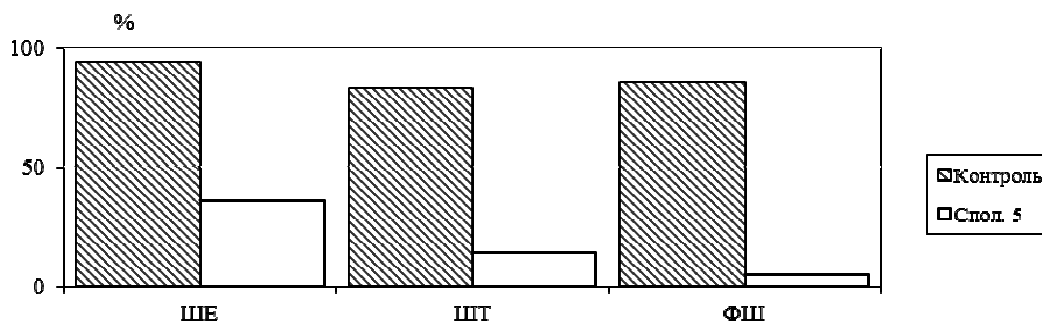
Було встановлено, що сполука 5 виявляє активність на моделях адреналінової (рис. 1, табл.

3). Під впливом адреналіну виникали як надшлуночкові (фібриляція передсердь – 16,7%, надшлуночкова пароксизмальна тахікардія – 11,1%), так і шлуночкові (політопна шлуночкова екстрасистоля – 77,8%, шлуночкова тахікардія – 66,7% та фібриляція шлуночків – 22,2%) порушення ритму (рис.2). Сполука 5 запобігала розвитку аритмій. В окремих випадках відзначали розвиток шлуночкової екстрасистолії (14,3%), що трансформувалися у шлуночкову тахікардію (10%) і фібриляцію шлуночків (5%). Помірну антиаритмічну дію проявила сполука 3, що подовжувала латентний період в 1,6 рази, укорочувала тривалість аритмій (в 2,2 рази) та попереджувала розвиток фібриляції шлуночків в 57,17% випадків. Помірну активність проявила сполука 2, що не попереджувала виникнення аритмії при уведенні аритмогену, але декілька підвищувала виживаність піддослідних щурів до 42,9-57,1% (85,7% в контрольному досліді).

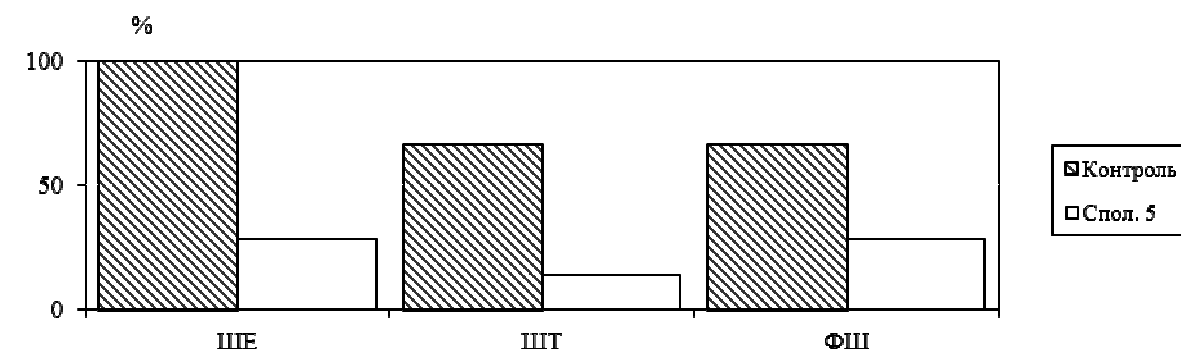
Таблиця 3
Антифібриляторна активність 8-заміщених 7-β-гідрокси-γ-(2'-метилфенілокси) пропілксантину на моделі адреналінової аритмій

Сполука №№	Доза, мг/кг	Латентний період, хвил.	Тривалість аритмій	Аритмії	
				всього	ФШ
Контроль	–	1,2 ± 0,3	4,3 ± 0,6	5	5
Новокаїнамід	20,0	2,4 ± 0,2*	3,3 ± 0,4	2*	2*
Аймалін	2,0	2,6 ± 0,3*	2,1±0,2*	1*	2*
1	36,6	1,4 ± 0,12	4,6 ± 0,3	3	3
2	29,5	1,2 ± 0,4	4,2 ± 0,8	5	4
3	23,8	2,0 ± 1,2*	2,0 ± 0,5*	2*	0*
4	42,3	4,0 ± 0,2	4,5±0,4	4	3
5	59,8	2,5 ± 0,4*	1,8 ± 0,89	1*	1*

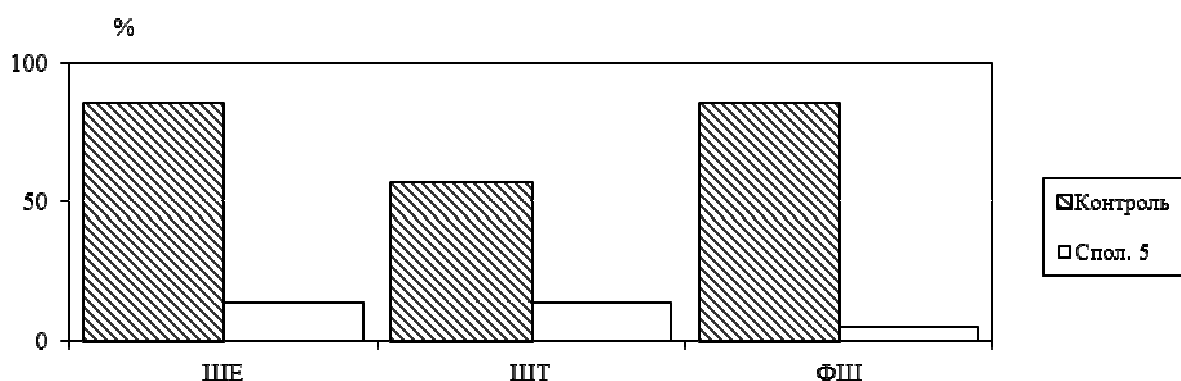
Примітка: * – різниця вірогідна при p < 0.05.



а)



б)



в)

Рис. 2. Вплив 7- β -гідрокси- γ -(2'-метилфенілокси) пропіл-8-аміноксантину (спол. 5) в дозі 59,8 мг/кг на виникнення аконітинових (а), CaCl₂ (б) та адреналінових (в) аритмій. ШЕ – шлуночкові екстрасистоли, ШТ – шлуночкова тахікардія, ФШ – фібриляції шлуночків.

Кількість спостережень в експерименті – не менше 7 тварин у кожній групі.

В окремі серії експериментів, виконаних на інтактних тваринах, наркотизованих гексеналом, ми досліджували вплив сполуки 5 на електрофізіологічні процеси в міокарді. Протягом 30 хвилин після ін'єкції сполуки, що вивчалася, в дозі 59,8 мг/кг статистично значених змін біоелектричної активності міокарду не виявлено. Треба зазначити, що сполука 4 не порушує процесів реполяризації шлуночків, на її фоні тривалість електричної систоли і систолічний показник залишалися стабільними.

Результати цього дослідження свідчать про наявність у сполуки 5 антиаритмічних властивостей, завдяки яким ця сполука метаболітної природи сприяє підвищенню стійкості міокарду до аритмогенних впливів. Важливим моментом являється вплив на кінцеві результати дослідження – смертність та виразність симптоматики. Так, виживаність тварин склала: на моделі аконітинових аритмій – 85%, CaCl₂-індукованих аритмій – 100%, адреналінових аритмій – 85%. Таким чином, сполука 5 виявила не тільки анти-

аритмічні властивості, але й кардіопротекторний ефект на моделях аконітинової, хлоридкальцієвої та адреналінової аритмій. На тлі дії цієї сполуки аритмії або не виникали, або виникали значно пізніше, тривалість їх була меншою і вони носили менш загрозливий для життя характер.

При вивченні вмісту катехоламінів та їх попередників в міокарді інтактних щурів, а також щурів після розвитку CaCl₂ аритмій виявлено підвищення рівню вмісту адреналіну на 78,5%, адреналіну на 125,6%, зниження вмісту дофаміну на 46,7% після уведення аритмогену ($p < 0,05$). Рівень ДОФА ($0,217 \pm 0,12$) вірогідно не змінювався ($p > 0,05$) (табл. 4). Обчислення коефіцієнтів конверсії CaCl₂-індукованої фібриляції шлуночків указує на зміну активності процесів, відповідальних за метаболізм біогенних амінів декарбосилування ДОФА, гідроксилування дофаміну і метилювання норадреналіну. Уведення сполуки 5 перед ін'єкцією CaCl₂ нормалізує як вміст, так і метаболізм біогенних амінів.

Вміст катехоламінів та їх попередників в міокарді при профілактичному уведенні 7-β-гідрокси-γ-(2'-метилфенілокси)пропіл-8-аміноксантину

Сполука	Доза, мг/кг	Адреналін, мг/кг	Норадреналін, мг/кг	Дофамін, мг/кг	ДОФА, мг/кг
3 + CaCl ₂	29,5±250,0	0,174±0,03**	1,531±0,02**	6,272±0,142**	0,212±0,021
5 + CaCl ₂	59,8±250,0	0,1412±0,2**	1,269±0,04**	6,272±0,122**	0,219±0,031
CaCl ₂	250,0	0,2342±0,04*	2,432±0,06*	3,342±0,171*	0,218±0,015
Контроль	-	0,1312±0,01	1,078±0,05	6,272±0,216	0,217±0,012

Примітка: * вірогідність різниці показників контрольної та дослідних груп (p<0,05);

** вірогідність різниці показників у порівнянні з аритмогеном (p<0,05).

Таким чином, є всі підстави вважати, що механізм дії сполуки 5 7-β-гідрокси-γ-(2'-метилфенілокси)пропіл-8-аміноксантину складний та обумовлюється не тільки антагоністичною взаємодією з Ca²⁺, але й нормалізацією вмісту в міокарді адреналіну, норадреналіну, дофаміну та втручанням його в активність ферментних систем, що беруть участь в метаболізмі катехоламінів.

Аналізуючи антиаритмічну дію вивчаємої сполуки необхідно відзначити участь кількох механізмів в реалізації її ефектів. Відомо, що в генезі аритмій, викликаних CaCl₂, серцевими глікозидами і адреналіном, лежать спільні механізми підвищення входу іонів Ca²⁺ по повільним каналам в клітину і підвищення його концентрації призводить до підвищення збудливості міокарду [1,3]. Отже, можна припустити, що антиаритмічний ефект пов'язаний з обмеженням надходження Ca²⁺ в клітину або з підвищенням ефективності роботи Ca²⁺-насосів, що виводили надлишок Ca²⁺ з цитоплазми.

Крім того, дія сполуки на моделі адреналінових аритмій, здавалося б, може бути зумовлена зниженням адренореактивності міокарду. Проте, блокатори β-адренорецепторів, так само як і інгібітори Ca²⁺-каналів, мають негативну інотропну дію. Необхідно відзначити збереження інотропної функції міокарду на фоні введення досліджуваної сполуки 5 та відсутність у неї кардіодепресивного ефекту на фоні виразної антиаритмічної дії.

Під впливом аконітину відбувається порушення процесів інактивації швидких Na⁺-каналів, підвищення Na⁺-току починається з потенціалів, близьких до потенціалів покою і, відповідно, знижується електрична стабільність кардіоміоцитів. Отже, аконітинова модель аритмій являється найбільш прийнятною для виявлення у сполуки здібності блокувати Na⁺-канали. Наявність антиаритмічного ефекту у циклогексиламино-3-метилксантину при аконітинових аритміях переконливо свідчить про те, що дія препарату зумовлена блокадою натрієвих каналів. Таким чином, найбільш вірогідним механізмом антиаритмічної дії циклогексиламино-3-метилксантину необхідно визнати блокаду швидких Na⁺-каналів сарколеми кардіоміоцитів та інгібування Na⁺/Ca²⁺-обміну.

Висновки

1. Похідні пурину 7-β-гідрокси-γ-(2'-метилфенілокси)пропіл-8-аміноксантин та 7-β-

гідрокси-γ-(2'-метилфенілокси)пропіл-8-N-ізоламіноксантин (спол. 3 і 5) в дозі 23,8 та 59,8 мг/кг відповідно володіють антиаритмічною активністю, виявляють антифібриляторну і кардіопротекторну дію, підвищують електричну стабільність міокарду.

2. Антиаритмічна активність 7-β-гідрокси-γ-(2'-метилфенілокси)пропіл-8-аміноксантину перевищувала референс-препарати прокаїнамід та аймалін на моделях аконітинової, хлоридкальцієвої та адреналінових аритмій, що свідчить про наявність у цієї сполуки властивостей антиаритміків ІА класу і наявності значної терапевтичної ширини.

3. Механізм антиаритмічної дії 7-β-гідрокси-γ-(2'-метилфенілокси)пропіл-8-аміноксантину обумовлений не тільки з блокадою Na⁺ каналів провідної системи міокарду, посереднім інгібуванням виходу K⁺ із клітини і блокуванням внутрішньоклітинного Ca²⁺ депо, але й нормалізацією вмісту катехоламінів та їх попередників в міокарді, поруч з втручанням в активність ферментних систем, що беруть участь в біотрансформації катехоламінів.

Перспективи подальших досліджень

7-β-гідрокси-γ-(2'-метилфенілокси)пропіл-8-аміноксантин, як нетоксична сполука з кардіопротекторними властивостями, може стати джерелом створення нового високоєфективного та антиаритмічного препарату.

Література

1. Митченко Е.И. Актуальные аспекты сердечно-сосудистого риска в городской популяции Украины / Е.И. Митченко, М.Н. Мамедов, Т.В. [и др.] // Межд. журн. сердца и сосуд. забол. – 2014. – Т. 2, № 2. – С. 16-24.
2. Експериментальне вивчення антиаритмічних та антифібриляторних лікарських засобів // Доклінічні дослідження лікарських засобів: методичні рекомендації / [Н.О. Горчакова, І.С. Чекман, І.А. Зупанець та ін.; За ред. О.В. Стефанова]. – К. : Авіценна, 2001. – С. 210-222.
3. Кочерга В.И. Одновременная экстракция и флюориметрическое определение норадреналина, дофамина, серотонина и 5-оксииндолуксусной кислоты / В.И. Кочерга, И.В. Опентанова // Вопр. мед. химии. – 1980. – № 1. – С. 81-85.
4. Романюк Л.М. Комплексна оцінка здоров'я населення України / Л.М. Романюк, Н.Є. Федисин // Вісн. соц. гігієни та організації охор. здоров'я України. – 2011. – № 1. – С. 13-18.
5. Самура І.Б. Антиаритмічна активність 8-замещенных 1-метил-7-β-гідрокси-γ-(2'-метилфенілокси)пропілксантина / І.Б. Самура, Л.В. Григор'єва // М-ли XXXII Всеукр. наук-практ. конф. з міжнар. уч. Ліки – людині. Суч. пробл. фармакотерапії і призначення лікарських засобів. - X. : НФаУ, 2015. – С. 345-349.
6. Громова О.И. Современные предикторы жизнеугрожающих аритмий / О.И. Громова, С.А. Александрова, В.Н. Макаренко [и др.] // Креатив. кардиология. – 2012. – № 2. – С. 30-46.
7. DeLago A. Aminophylline for prevention of bradyarrhythmias induced by rheolytic thrombectomy / A. DeLago, M. El-Hajjar, M. Kirnus // J. Invasive Cardiol. – 2008. - № 8 (Suppl A). – P. 9A-11A.

8. Kumral A. Genetic basis of apnoea of prematurity and caffeine treatment response: role of adenosine receptor polymorphisms / A. Kumral, F. Tuzun, D.C. Yesilirmak [et al.] // *Acta Paediatrica*. – 2012. – № 7 (101). – P. e299-e303.
9. Balain M. Management of apnoea and bradycardia in the newborn / M. Balain, S.Oddie // *Pediatrics and Child Health*. – 2014. – № 1 (24). – P. 17-22.
10. Preetham Kumar. Bradyarrhythmias in the Elderly / Kumar Preetham, F.M. Kusumoto, N. Goldschlager // *Clin. Geriatr. Med.* – 2012. – № 4 (28). – P. 703-715.
11. Daoulah A. Sleep apnea and severe bradyarrhythmia - an alternative treatment option: a case report / A. Daoulah, S. Ocheltree, S.M. Al-Faifi [et al.] // *J. Med. Case. Rep.* – 2015. – № 9 (15). – P. 113. – Режим доступу <http://www.jmedicalcasereports.com/content/9/1/113>.
12. Sadaka F. Theophylline for bradycardia secondary to cervical spinal cord injury / F. Sadaka, S.K. Naydenov, J.J. Ponzillo // *Neurocrit. Care*. – 2010. – Vol. 13, № 3. – P. 389-392.
13. Sakamoto T. Sequential use of aminophylline and theophylline for the treatment of atropine-resistant bradycardia after spinal cord injury: a case report / T. Sakamoto, T. Sadanaga, T. Okazaki // *J. Cardiol.* – 2007. – Vol. 49, № 2. – P. 91-96.
14. Sanaei-Zadeh H. Can theophylline be an alternative antidote for amitriptyline toxicity? / H. Sanaei-Zadeh // *Drug Chem. Toxicol.* – 2013. – Vol. 36, № 1. – P. 133.
4. Romanjuk L.M. Kompleksna ocinka zdorov'ja naselennja Ukraini / L.M. Romanjuk, N.E. Fedishin // *Visn. soc. higieny ta organizacii ohor. zdorov'ja Ukraini*. – 2011. – № 1. – S. 13-18.
5. Camura I.B. Antiaritmicheskaja aktivnost' 8-zameshennyh 1-metil-7-β-gidroksi-γ-(2'-metilfeniloksi)propilksantina / I.B. Camura, L.V. Grigor'eva // *M-li HXHII Vseukr. nauk-prakt. konf. z mizhnar. uch. Liki – Ijudini. Such. probl. farmakoterapii i priznachennja likars'kih zasobiv*. – H. : NFaU, 2015. – S. 345-349.
6. Gromova O.I. Sovremennye prediktory zhizneurozhajushhih aritmij / O.I. Gromova, S.A. Aleksandrova, V.N. Makarenko [i dr.] // *Kreativ. kardiologija*. – 2012. – № 2. – S. 30-46.
7. DeLago A. Aminophylline for prevention of bradyarrhythmias induced by rheolytic thrombectomy / A. DeLago, M. El-Hajjar, M. Kirrus // *J. Invasive Cardiol.* – 2008. – № 8 (Suppl A). – R. 9A-11A.
8. Kumral A. Genetic basis of apnoea of prematurity and caffeine treatment response: role of adenosine receptor polymorphisms / A. Kumral, F. Tuzun, D.C. Yesilirmak [et al.] // *Acta Paediatrica*. – 2012. – № 7 (101). – P. e299-e303.
9. Balain M. Management of apnoea and bradycardia in the newborn / M. Balain, S.Oddie // *Pediatrics and Child Health*. – 2014. – № 1 (24). – P. 17-22.
10. Preetham Kumar. Bradyarrhythmias in the Elderly / Kumar Preetham, F.M. Kusumoto, N. Goldschlager // *Clin. Geriatr. Med.* – 2012. – № 4 (28). – P. 703-715.
11. Daoulah A. Sleep apnea and severe bradyarrhythmia - an alternative treatment option: a case report / A. Daoulah, S. Ocheltree, S.M. Al-Faifi [et al.] // *J. Med. Case. Rep.* – 2015. – № 9 (15). – P. 113. – Режим доступу <http://www.jmedicalcasereports.com/content/9/1/113>.
12. Sadaka F. Theophylline for bradycardia secondary to cervical spinal cord injury / F. Sadaka, S.K. Naydenov, J.J. Ponzillo // *Neurocrit. Care*. – 2010. – Vol. 13, № 3. – P. 389-392.
13. Sakamoto T. Sequential use of aminophylline and theophylline for the treatment of atropine-resistant bradycardia after spinal cord injury: a case report / T. Sakamoto, T. Sadanaga, T. Okazaki // *J. Cardiol.* – 2007. – Vol. 49, № 2. – P. 91-96.
14. Sanaei-Zadeh H. Can theophylline be an alternative antidote for amitriptyline toxicity? / H. Sanaei-Zadeh // *Drug Chem. Toxicol.* – 2013. – Vol. 36, № 1. – P. 133.

References

1. Mitchenko E.I. Aktual'nye aspekty serdechno-sosudistogo riska v gorodskoj populjacii Ukrainy / E.I. Mitchenko, M.N. Mamedov, T.V. [i dr.] // *Mezhd. zhurn. serdca i sosud. zabol.* – 2014. – T. 2, № 2. – S. 16-24.
2. Eksperimental'ne vivchennja antiaritmichnih ta antifibriljatornih likars'kih zasobiv // *Doklinichni doslidzhennja likars'kih zasobiv: metodichni rekomendacii* / [N.O. Gorchakova, I.S. Chekman, I.A. Zupanec' ta in.; Za red. O.V. Stefanova]. – K. : Avicenna, 2001. – S. 210-222.
3. Kocherga V.I. Odnovremennaja jekstrakcija i fjuorimetricheskoe opredelenie noradrenalina, dofamina, serotoninina i 5-oksiindoluskusnoj kisloty / V.I. Kocherga, I.V. Opentanova // *Vopr. med. himii*. – 1980. – № 1. – S. 81-85.
1. Mitchenko E.I. Aktual'nye aspekty serdechno-sosudistogo riska v gorodskoj populjacii Ukrainy / E.I. Mitchenko, M.N. Mamedov, T.V. [i dr.] // *Mezhd. zhurn. serdca i sosud. zabol.* – 2014. – T. 2, № 2. – S. 16-24.
2. Sadaka F. Theophylline for bradycardia secondary to cervical spinal cord injury / F. Sadaka, S.K. Naydenov, J.J. Ponzillo // *Neurocrit. Care*. – 2010. – Vol. 13, № 3. – P. 389-392.
3. Sakamoto T. Sequential use of aminophylline and theophylline for the treatment of atropine-resistant bradycardia after spinal cord injury: a case report / T. Sakamoto, T. Sadanaga, T. Okazaki // *J. Cardiol.* – 2007. – Vol. 49, № 2. – P. 91-96.
4. Sanaei-Zadeh H. Can theophylline be an alternative antidote for amitriptyline toxicity? / H. Sanaei-Zadeh // *Drug Chem. Toxicol.* – 2013. – Vol. 36, № 1. – P. 133.

Реферат

МЕХАНИЗМ АНТИАРИТМИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ 8-ЗАМЕЩЕННЫХ 7-β-ГИДРОКСИ-γ-(2'-МЕТИЛФЕНИЛОКСИ) ПРОПИЛКСАНТИНА

Самура И.Б., Григорьева Л.В., Самура Б.А.

Ключевые слова: метилксантины, адреналин, аритмии, катехоламины, прокаинамид, аймалин.

Актуальной проблемой современной фармации и медицины является поиск новых антиаритмических средств, которые не вызывают побочных эффектов. С целью поиска новых антиаритмических препаратов и изучения некоторых механизмов их действия, проведено исследование антиаритмической активности 8-замещенных 7-β-гидрокси-γ-(2'-метилфенилокси) пропилксантина на моделях аконитиновой, хлоридкальциевой и адреналиновой аритмий. Проведенные исследования показали, что наиболее перспективное соединение в данном ряду, 7-β-гидрокси-γ-(2'-метилфенилокси) пропил-8-аминоксантин в дозе 59,8 мг/кг, снижало частоту случаев аритмий, удлиняло латентный период, уменьшало продолжительность аритмий, снижало процент погибших экспериментальных животных. Антиаритмическая активность 7-β-гидрокси-γ-(2'-метилфенилокси) пропил-8-аминоксантина превышает таковую референс-препаратов прокаинамида и аймалина на моделях аконитиновой и хлоридкальциевой аритмий, что свидетельствует о наличии у данного соединения свойств антиаритмиков IA класса и наличии достаточно широкой терапевтической ширины. 7-β-гидрокси-γ-(2'-метилфенилокси) пропил-8-аминоксантин, как нетоксичное соединение с антиаритмическими свойствами, может быть перспективным соединением для создания нового высокоэффективного антиаритмического препарата.

Summary

MECHANISM OF ANTI-ARRHYTHMIC ACTION OF 8-SUBSTITUTED 7-β-HYDROXY-γ-(2'-METHYLPHENYLOXY) PROPYLXANTHINES

Samura I.B., Grigorieva L.V., Samura B.A.

Key words: methylxanthines, adrenaline, arrhythmias, catecholamines, procainamide, ajmaline.

An urgent question of current pharmacy and medical science is searching for new anti-arrhythmic agents which would produce no or little side effects. The purpose of the paper was to carry out comparative study of the anti-arrhythmic activity of 8-substituted 7-β-hydroxy-γ-(2'-methylphenyloxy) propylxanthines. The research results have been presented in the article in the models of the cardiac rhythm dysfunctions (aconitine, calcium chloride, and adrenaline). It has been proven that the most effective compound in this row is 7-β-hydroxyl-γ-(2'-methylphenyloxy) propyl-8-aminoxanthine in a conditionally therapeutic dose of 59.8 mg/kg, which decreased the incidence of arrhythmia, has prolonged mean latency period (i.e. the interval

between injection and appearance of the first premature heart beat), reduces the duration of arrhythmia, decreases the percentage of mortality in experimental animals. It has been established that its antiarrhythmic activity exceeds reference medicines as novocainamide and ajmaline on the models of aconitine and calcium chloride arrhythmias indicating that the compound possesses properties of class 1A antiarrhythmics and has a wide therapeutic potential. 7- β -hydroxy- γ -(2'-methylphenoxy) propylxanthines is a non-toxic compound with antiarrhythmic properties which can be regarded as a new highly effective antiarrhythmic medicine.

УДК 616.071+ 616.379-008.64

Ткачук Ю.Л.

МОРФОЛОГІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА СУДИН ГЕМОМІКРОЦИРКУЛЯТОРНОГО РУСЛА КОРИ НАДНИРКОВИХ ЗАЛОЗ ПРИ ЦУКРОВОМУ ДІАБЕТІ ТА ЙОГО КОРЕКЦІЇ

ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет»

Робота присвячена питанням вивчення морфофункціональних змін судин гемомікроциркуляторного русла кори надниркових залоз при експериментальному цукровому діабеті та при його корекції. Встановлено, що на 56-у добу протікання експериментального цукрового діабету розвиваються виражені ознаки діабетичної мікроангіопатії, які характеризуються звуженням просвіту артерійол і капілярів та дилатацією венул. Морфологічно діабетична мікроангіопатія проявляється набряком та руйнуванням мембранних структур ендотеліоцитів, потовщенням базальної мембрани, порушенням кровотоку. Щоденні ін'єкції ексенатиду призводять до нормалізації рівнів глюкози і глікозильованого гемоглобіну в крові, відновлення морфометричних показників і ультраструктурної будови стінки судин гемомікроциркуляторного русла різних зон кори надниркових залоз.

Ключові слова: мікроциркуляторне русло, надниркові залози, цукровий діабет, ексенатид.

У статті використано матеріал дисертаційного дослідження, яке виконується відповідно до плану Івано-Франківського національного медичного університету і є частиною науково-дослідної роботи кафедри анатомії людини, оперативної хірургії та топографічної анатомії «Оптимізація комплексного лікування морфологічних ушкоджень травної, ендокринної та сечостатевої систем при цукровому діабеті» (№ держ. реєстрації 0113U000769).

Вступ

На даний час цукровий діабет (ЦД) є однією з найбільш актуальних проблем клінічної медицини, що зумовлено широкою поширеністю, клінічним поліморфізмом, тяжкістю ускладнень даного захворювання. Найбільш небезпечним для життя ускладненням ЦД є ураження судин, що розвиваються у 80-100% хворих [1]. Згідно статистичних даних ВООЗ, за останні 90 років смертність від судинних ускладнень зросла із 21,2% до 77% [3]. Тому актуальним є дослідження змін гемомікроциркуляторного русла (ГМЦР) при цукровому діабеті і його корекції ексенатидом. За даними літературних джерел [2, 6, 8], ексенатид є антидіабетичним препаратом-інкретоміметиком, а саме, агоніст глюкагоноподібного пептиду-1. Цими авторами доведено, що даний препарат достовірно підвищує 1-шу і 2-гу фази секреції інсуліну при гіперглікемії, сприяє зменшенню маси тіла хворих, знижує рівень тригліцеридів, ліпопротеїнів низької щільності, а також діастолічний тиск і підвищує рівень ліпопротеїнів високої щільності [7] у пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу. Проте відсутні дані про вплив цього препарату на судини ГМЦР.

Мета дослідження

Мета дослідження – встановити морфологічні особливості перебудови судин ГМЦР кори надниркових залоз щурів при стрептозотоциновому

ЦД та його корекції.

Матеріали та методи дослідження

У роботі використано статевозрілі щури-самці лінії Вістар, які поділялися на 3 групи: 1 - контрольна (5 тварин), 2 – 6 тварин з модельованим стрептозотоциновим діабетом, 3 – 12 тварин з модельованим стрептозотоциновим діабетом, які отримували антидіабетичну терапію. Експериментальний ЦД (ЕЦД) у тварин 2-ї і 3-ї груп моделювали одноразовим внутрішньоочеревинним введенням стрептозотину (розчиненого в 0,1 М цитратному буферному розчині з рН 4,5) в дозі 6 мг на 100 г маси. Контрольній групі тварин у еквівалентній дозі внутрішньоочеревинно вводили 0,1 М цитратний буфер з рН 4,5. Тварини 3-ї групи з 14-го дня розвитку ЦД отримували антидіабетичну терапію: За підгрупа (6 тварин) отримувала ін'єкції ексенатиду (препарат «Баєта») по 0,04 мкг/100 г маси тіла один раз на добу підшкірно, 3б підгрупа - ін'єкції інсуліну гларгіну підшкірно (3 ОД/день). Евтаназію тварин проводили під тіопенталовим наркозом шляхом декапітації з наступним забором крові в пробірку для біохімічних досліджень.

Рівень глюкози визначали з краплі крові хвостової вени за допомогою тест-смужок на глюкометрі фірми «Ассу-Чес» (Німеччина). Рівень глікозильованого гемоглобіну (HbA_{1c}) в крові визначали в сертифікованій лабораторії «Діамеб» за допомогою діагностичного набору «ACCENT-

200 HbA_{1c} DIRECT» (PZ Cormay S.A., Польща).

Матеріалом для дослідження послужили надниркові залози, які забирали на 56 добу ЕЦД. Для гістологічного дослідження надниркові залози фіксували в нейтральному формаліні, виготовляли парафінові блоки, зрізи забарвлювали гематоксиліном і еозином, за Хартом. Для електронно-мікроскопічного дослідження шматочки матеріалу фіксували у 2% розчині чотириокису осмію, проводили та контрастували за загальноприйнятим методом. Виготовляли ультратонкі зрізи, які вивчали під електронним мікроскопом ПЕМ-125 К, при прискорюючій напрузі 75 кВ, з наступним фотографуванням при збільшеннях від 1200 до 12000 разів.

Гістологічні препарати вивчали під світловим мікроскопом МС 300 (ТХР) та фотографували за допомогою цифрової ССD – камери (Industrial digital camera UHCCD05100KPA-U-NA-N-C-SQ-NA). Морфометрію здійснювали на вказаному фотоматеріалі за допомогою програми NIH USA "Image J" у ручному режимі із урахуванням збільшень. Комп'ютерне опрацювання даних проводилося за допомогою статистичного пакету Stat.Soft.Inc; Tulsa, OK, USA; Statistica 6.

Результати дослідження та їх обговорення

Через 1,5 міс. корекції ЕЦД, порівняно з 2-ю групою тварин (рівень глюкози в крові становить 20,01±2,37 ммоль/л), у підгрупі 3а рівень глюкози достовірно зменшується до 10,04±1,21 ммоль/л, $p=0,0039$, у підгрупі 3б до 9,05±0,84 ммоль/л, $p=0,0039$, проте такі показники є достовірно вищими за контроль (4,77±0,51

ммоль/л, $p=0,0062$). У тварин 3-ї групи знижується і рівень HbA_{1c}, порівняно з 2-ю групою тварин (10,74±1,11%), у підгрупі 3а до 6,13±0,57% $p=0,0039$, у підгрупі 3б до 5,61±0,74% $p=0,0062$. Такі рівні HbA_{1c} у 3-й групі тварин є вищими за контрольні показники (1,79±0,48%, $p=0,0062$), проте знаходяться в межах допустимої норми.

На світлооптичному рівні у тварин 2-ї групи в артеріолах капілярах і венулах відмічаються еритроцитарні складжі (рис. 1а), що пов'язано, насамперед, зі змінами в самих еритроцитах, а саме, метаболічними порушеннями в зв'язку із активацією гліколізу, поліолового та сорбітолового шляхів обміну глюкози. Окрім того, глюкозування гемоглобіну призводить до зміни поверхневий S-заряду еритроцитів, і як наслідок, до складжу та аглютинації еритроцитів, а в подальшому - до мікротромбозу, який створює місцеву циркуляторну та гемічну гіпоксію та призводить до активації каскаду молекулярних механізмів ушкодження клітинних мембран ендотеліоцитів [1, 3]. При цьому венули значно розширені, що за даними деяких авторів пов'язано з надмірним гідродинамічним тиском внаслідок венозного застою [5, 9]. Натомість у тварин 3-ї групи структура судин ГМЦР та наповненість їх кров'ю суттєво не відрізняються від контрольної групи тварин (рис. 1 б). Це вочевидь пов'язано зі зменшенням рівня глюкози і HbA_{1c} в крові, що сприяє відновленню структури ендотеліоцитів і формених елементів крові та реологічних властивостей крові.

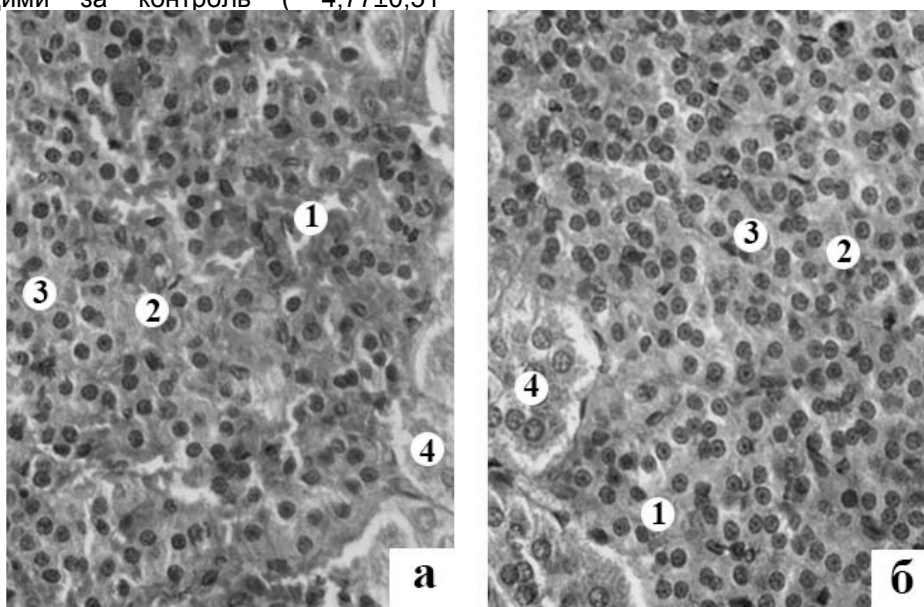


Рис. 1. Судини ГМЦР сітчастої зони кори надниркових залоз на 56 добу перебігу ЕЦД 2-ї групи (а) та 3а підгрупи (б) тварин. Зб.: а, б) об. х 40, ок. х 7.

1 - венула, 2 – капіляр, 3 – ендокриноцити сітчастої зони, 4 – мозкова речовина.

На 42-у добу лікування у тварин 3-ї групи площа капілярів, їх просвіту і стінки є достовірно меншою порівняно з показниками 2-ї групи і достовірно не відрізняється від контрольних показ-

ників (табл. 1). Індекс Вогенворта достовірно зменшується порівняно з 2-ю групою тварин, і не відрізняється від контрольних величин.

Морфометричні показники капілярів кори надниркових залоз на 56-ту добу розвитку ЕЦД та його корекції (M±m, n=6)

Група тварин	Площа (мкм ²)	Площа просвіту (мкм ²)	Площа стінки (мкм ²)	ІВ (%)
Клубочкова зона				
ЦД	51,74±2,86*	23,79±1,75	27,91±1,95*	222,99±11,72*
3а	29,51±2,12 [#]	20,11±1,84	9,40±0,52 [#]	149,91±3,46 [#]
3	28,69±2,46 [#]	19,85±1,56 [#]	8,84±0,63 [#]	145,83±7,56 [#]
контроль	29,85±2,16	20,19±1,84	9,66±0,61	149,97±3,65
Пучкова зона				
ЦД	72,35±2,69*	32,26±1,63*	40,09±1,34*	226,21±5,78*
3а	52,51±2,06 [#]	40,15±2,16 [#]	12,35±1,06 [#]	131,78±5,69 [#]
3б	51,26±4,59 [#]	40,86±2,65 [#]	10,40±2,06 [#]	125,45±2,76 [#]
контроль	50,51±2,06	39,15±2,16	11,35±1,06	130,31±3,69
Сітчаста зона				
ЦД	137,96±7,35*	58,64±4,45	79,33±3,52*	240,83±9,33*
3а	92,52±7,03 [#]	66,02±4,66 [#]	26,51±3,37 [#]	140,27±4,51 [#]
3б	91,36±6,26 [#]	65,32±3,56 [#]	26,04±3,69 [#]	139,86±5,27 [#]
контроль	92,51±7,04	62,52±4,64	27,01±3,1	141,41±4,83

Примітки: 1. * - достовірна різниця, порівняно з контрольною групою тварин, $p < 0,05$.

- достовірна різниця порівняно з тваринами з ЕЦД (2 група), $p < 0,05$.

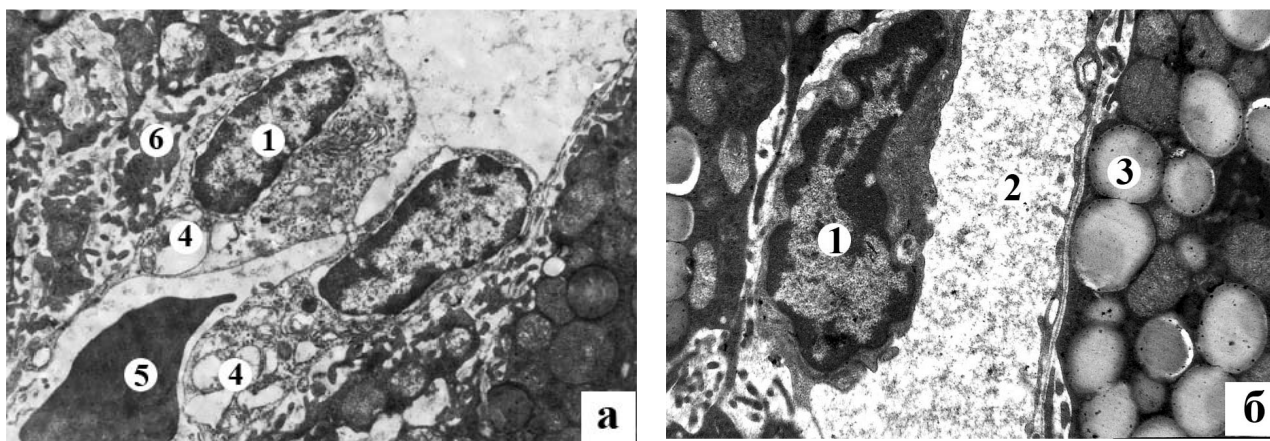


Рис. 2. Ультраструктура гемокапіляра кори надниркових залоз 2-ї групи (а) і 3а підгрупи тварин (б) на 56 добу перебігу експериментального ЦД. Зб.: а) х4800, б) х6400.

1 – ядро ендотеліоцита, 2 – просвіт капіляра,

3 – ліпідні краплі в ендокриноциті, 4 – вакуолі, 5 – еритроцит, 6 – колагенові волокна в перикапілярному просторі.

У тварин 2-ї групи у просвіті гемокапілярів спостерігаються еритроцитарні складжі, адгезія тромбоцитів та еритроцитів до люмінальної поверхні плазмолем ендотеліоцитів. Ядра останніх набряклі, мають крайове розташування хроматину (рис. 2а). Більшість мембранних органел в ендотеліоцитах зруйновані (див. рис. 2а). У білядерній зоні виявляються дрібні і крупні вакуолі, розширені структури комплексу Гольджі (див. рис. 2а). Відмічається варіабельність товщини периферійних відділів цитоплазми ендотеліоцитів, а саме: ділянки стоншення зі значною кількістю фенестр чергуються з безструктурними електроннощільніми потовщеннями. Базальна мембрана потовщена. В розширених перикапілярних просторах спостерігається велика кількість колагенових волокон і фібробластів, що вказує на розвиток капіляросклерозу. Натомість у тварин 3а підгрупи, які отримували ін'єкції ексенатиду, ультраструктура гемокапілярів наближається до контрольної групи тварин. Ядра ендотеліоцитів неправильної форми за рахунок ін-

вагінацій каріолеми (рис. 1). Гетерохроматин у вигляді скупчень розташований вздовж внутрішньої поверхні каріолеми. Цитоплазма підвищеної електронно-оптичної щільності та молоді мітохондрії характеризують ці клітини, як молоді ендотеліоцити. У периферійних відділах цитоплазми наявні чисельні пори. Базальна мембрана, як і перикапілярний простір, чітко контурується. Такі позитивні зміни в структурі судин можна пов'язати з декількома факторами. По-перше, нормалізується вуглеводний обмін за рахунок глюкозозалежної стимуляції секреції інсуліну [2], збільшується кількість інсулоцитів в острівцях Лангенгарса [8]. По-друге, ексенатид сприятливо впливає на ліпідний профіль крові: зменшує рівень тригліцеридів і підвищує концентрацію ліпопротеїнів високої щільності, знижує рівень загального холестерину [2, 7]. Окрім того ексенатид знижує рівень HbA_{1c} [2], а за даними деяких авторів [4], *in vitro* стимулює проліферацію ендотеліальних клітин у вінцевих судинах.

Висновки

Таким чином, використання ексенатиду при лікуванні ЕЦД призводить до відновлення: морфометричних показників і ультраструктурної будови артеріальної, обмінної та ємнісної ланок ГМЦР різних зон кори надниркових залоз за рахунок нормалізації рівнів глюкози, глікозилюваного гемоглобіну у крові.

Перспективи подальших досліджень

Перспективними є дослідження змін гіпофізарно-надниркової системи при експериментальному цукровому діабеті із застосуванням ексенатиду, що дозволить рекомендувати або ні його в якості антидіабетичного середника при цукровому діабеті 1-го типу.

Література

1. Боровкова О.С. Питання патогенезу діабетичних ангиопатій / О.С. Боровкова, А. Г. Іфтодій // Буковинський медичний вісник. – 2006. – Т. 10. – № 2. – С. 132–135.
2. Викулова О.К. Клиническая эффективность миметика инкретин-экзенагида: результаты исследований и показания к применению у больных сахарным диабетом типа 2 / О.К. Викулова, М.В. Шестакова // Consilium medicum. -2008. -Т.10. -№9. -С.35-41.
3. Ефимов А. Диабетические ангиопатии: этиология и патогенез / А. Ефимов, Н. Зуева, Н. Скробонская // Ліки. – 2004. - №11. – С.36-38.
4. Кравчун Н.А. Роль инкретин-регуляции углеводного обмена (обзор) / Н.А. Кравчун, Н.Т. Перадзе // Міжнародний ендокринологічний журнал. – 2011. – №7 (39). – С. 4-9.
5. Пашковський Н.В. Морфологія ендотелію судин стовбура головного мозку при діабетичній енцефалопатії / Н.В. Пашковський, І.С. Давиденко // Клінічна анатомія та оперативна хірургія. – 2008. – Т.7. – № 1. – С. 20-24.
6. Heine R.J. Exenatide versus insulin glargine in patients with suboptimally controlled type 2 diabetes: a randomized trial / R.J. Heine, L.F. Van Gaal, D. Johns [et al.] // Ann Intern Med. – 2005. - Vol. 143, №8. – Р. 559–569.

Реферат

МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА СОСУДОВ ГЕМОМИКРОЦИРКУЛЯТОРНОГО РУСЛА КОРЫ НАДПОЧЕЧНИКОВ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ И ЕГО КОРРЕКЦИИ

Ткачук Ю.Л.

Ключевые слова: микроциркуляторное русло, надпочечники, сахарный диабет, экзенагид.

Работа посвящена вопросам изучения морфофункциональных изменений сосудов гемомикроциркуляторного русла коры надпочечников при экспериментальном сахарном диабете и его коррекции. Установлено, что на 56-е сутки протекания экспериментального сахарного диабета наблюдаются выраженные признаки диабетической микроангиопатии, которые характеризуются сужением просвета артериол и капилляров и дилатацией венул. Морфологически диабетическая микроангиопатия проявляется отеком и разрушением мембранных структур эндотелиоцитов, утолщением базальной мембраны, нарушением кровотока. Ежедневные инъекции экзенагида приводят к нормализации уровня глюкозы и гликозилированного гемоглобина в крови, восстановлению морфометрических показателей и ультраструктуры стенки сосудов гемомикроциркуляторного русла различных зон коры надпочечников.

Summary

MORPHOLOGICAL CHARACTERISTICS OF MICROVASCULAR BED IN ADRENAL CORTEX UNDER DIABETES MELLITUS AND UNDER ITS CORRECTION

Tkachuk Yu.L.

Key words: microcirculation, adrenal glands, diabetes, exenatide.

This work is devoted to the study of morphological and functional changes in microvascular vessels of adrenal cortex in experimental diabetes mellitus and during the course of its correction. It has been established that on the fifty-sixth day of experimental diabetes there were some pronounced signs of diabetic microangiopathy, which were characterized by narrowing of the arterial and capillary lumen and venular dilatation. Morphologically diabetic microangiopathy was manifested by swelling and destruction of the membrane structures of endothelial cells, thickening of the basal membrane, blood flow disorder. Daily injections of exenatide led to the normalization of blood glucose and glycosylated hemoglobin in the blood, restore the morphometric parameters and ultrastructural structure of vessel walls of adrenal cortex in different zones.

7. Blonde L. Interim analysis of the effects of exenatide treatment on A1C, weight and cardiovascular risk factors over 82 weeks in 314 patients with type 2 diabetes / L. Blonde, E.J. Klein, J. Han [et al.] // Diabetes Obes Metab. – 2006. – Vol. 8. – P. 436–447.
8. Li X.G. Pharmacokinetic/pharmacodynamic studies on exenatide in diabetic rats / X.G. Li, L. Li, X. Zhou, Y. Chen [et al.] // Acta Pharmacol. Sin. – 2012. - Vol. 33, №11. – P. 1379-1386.
9. Dinh T. Foot muscle energy reserves in diabetic patients without and with clinical peripheral neuropathy / T. Dinh, J. Doupsis, T.E. Lyons, S. Kuchibhotla, W. Julliard // Diabetes Care. – 2009. – Vol. 32, № 8. – P.1521–1524.

References

1. Borovkova O.S. Pitannya patogenezu diabetichnih angiopatij / O.S. Borovkova, A. G. Iftodij // Bukovins'kij medicnij visnik. – 2006. – Т. 10. – № 2. – С. 132–135.
2. Vikulova O.K. Klinicheskaja jeffektivnost' mimetika inkretinov jekzenatida: rezul'taty issledovanij i pokazanija k primeneniju u bol'nyh saharnym diabetom tipa 2 / O.K. Vikulova, M.V. Shestakova // Consilium medicum. -2008. -Т.10. -№9. -С.35-41.
3. Efimov A. Diabeticheskie angiopatii: jetiologija i patogenez / A. Efimov, N. Zueva, N. Skrobonskaja // Liki. – 2004. - №11. – С.36-38.
4. Kravchun N.A. Rol' inkretinov v reguljacii uglevodnogo obmena (obzor) / N.A. Kravchun, N.T. Peradze // Mizhnarodnij endokrinologichnij zhurnal. – 2011. – №7 (39). – С. 4-9.
5. Pashkovsk'ij N.V. Morfologija endoteliju sudin stovbura golovnogo mozku pri diabetichnij encefalopatij / N.V. Pashkovsk'ij, I.S. Davidenko // Klinichna anatomija ta operativna hirurgija. – 2008. – Т.7. – № 1. – С. 20-24.
6. Heine R.J. Exenatide versus insulin glargine in patients with suboptimally controlled type 2 diabetes: a randomized trial / R.J. Heine, L.F. Van Gaal, D. Johns [et al.] // Ann Intern Med. – 2005. - Vol. 143, №8. – Р. 559–569.
7. Blonde L. Interim analysis of the effects of exenatide treatment on A1C, weight and cardiovascular risk factors over 82 weeks in 314 patients with type 2 diabetes / L. Blonde, E.J. Klein, J. Han [et al.] // Diabetes Obes Metab. – 2006. – Vol. 8. – Р. 436–447.
8. Li X.G. Pharmacokinetic/pharmacodynamic studies on exenatide in diabetic rats / X.G. Li, L. Li, X. Zhou, Y. Chen [et al.] // Acta Pharmacol. Sin. – 2012. - Vol. 33, №11. – P. 1379-1386.
9. Dinh T. Foot muscle energy reserves in diabetic patients without and with clinical peripheral neuropathy / T. Dinh, J. Doupsis, T.E. Lyons, S. Kuchibhotla, W. Julliard // Diabetes Care. – 2009. – Vol. 32, № 8. – Р.1521–1524.

УДК 611.62+616-092.9+616.379-008.64

Токарук Н. С.

ХАРАКТЕРИСТИКА ГЕМОСУДИН СЕЧОВОГО МІХУРА ЩУРІВ ПРИ ЦУКРОВОМУ ДІАБЕТІ

ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет»

Дослідження проведене з метою встановлення особливостей перебудови інтраорганних гемосудин сечового міхура при розвитку стрептозотоцинового цукрового діабету. Гістологічні зрізи фарбували гематоксиліном і еозином, а півтонкі – метиленовим синім. Досліджували також ультраструктурні зміни капілярів. Морфометрію гемосудин підуротеліального мікроциркуляторного русла проводили з використанням розробленого оригінального методу. Встановлено, що розвиток діабетичної мікроангіопатії сечового міхура щурів є неспецифічним універсальним процесом, який розвивається так само, як в інших органах. Специфічність розвитку стрептозотоциніндукованої діабетичної ангіопатії сечового міхура щурів визначається ступенем виразності неспецифічних судинних порушень і особливостями їх хронологічного перебігу, в якому ми виділяємо три періоди: ранній (14 – 28-а доби експерименту), проміжний (42-а доба) і кінцевий (56 – 70-а доби). Кожний з цих періодів має свої гістологічні, ультраструктурні та морфометричні характеристики.

Ключові слова: гемосудини, мікроциркуляторне русло, сечовий міхур, цукровий діабет.

У статті використано матеріал дисертаційного дослідження, яке виконується відповідно до плану Івано-Франківського національного медичного університету і є частиною 2-х науково-дослідних робіт кафедри анатомії людини, оперативної хірургії та топографічної анатомії «Морфофункціональна характеристика деяких органів та функціональних систем при цукровому діабеті в постнатальному періоді онтогенезу» (№ держ. реєстрації 0109U001106) та «Оптимізація комплексного лікування морфологічних ушкоджень травної, ендокринної та сечостатевої систем при цукровому діабеті» (№ держ. реєстрації 0113U000769).

Вступ

Розповсюдженість цукрового діабету (ЦД) носить пандемічний характер. За даними International Diabetes Federation (IDF; <http://www.idf.org>.) загальна кількість хворих на ЦД в усьому світі у 2030 році сягне 552 млн осіб. В Україні кількість хворих на цю хворобу збільшується на 5–7% щорічно і наприкінці 2012 року становила більше 1,3 млн осіб [11]. До специфічних ушкоджень сечової системи при ЦД відносять діабетичну цистопатію. Клінічно доведений зв'язок уродинамічних порушень при ЦД з мікросудинними ускладненнями, які об'єднуються в поняття діабетичної мікроангіопатії [7, 14, 16, 21]. Однак відсутні результати морфологічних досліджень, які підтверджують клінічні дані.

Мета дослідження

Мета дослідження - встановити гістологічні, морфометричні та ультраструктурні особливості перебудови внутрішньоорганних гемосудин сечового міхура щурів при стрептозотоциновому ЦД.

Об'єкт і методи дослідження

Дослідження проведене на 70-и дорослих щурах-самцях 1-річного віку лінії Wistar: 50-м моделювали цукровий діабет (по 10 на кожний термін) шляхом внутрішньоочеревинного введення стрептозотоцину (60 мг / кг маси тіла), розчиненого в 0,1 М цитратному буфері; 20 були контрольними щурами (по 4 на кожний термін), яким вводили тільки цитратний буфер. Забір ма-

теріалу проводили на 14, 28, 42, 56 і 70-ту доби перебігу ЦД. Утримання тварин та експерименти проводилися відповідно до положень «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментів та інших наукових цілей» (Страсбург, 2005), «Загальних етичних принципів експериментів на тваринах», ухвалених П'ятим національним конгресом з біоетики (Київ, 2013).

Гістологічні зрізи забарвлювали гематоксиліном і еозином, а півтонкі – метиленовим синім. Електронно-мікроскопічне дослідження здійснювали згідно загальноприйнятих рекомендацій. Визначення діаметру просвіту і товщини стінок гемосудин підуротеліального мікроциркуляторного русла (ПМЦР) сечового міхура (СМ) проводили в ImageJv. 1.47 (NIH, USA, <http://imagej.nih.gov/ij>) [20] з використанням розробленого нами оригінального методу [6]. Використовували методи непараметричної статистики (Wilcoxon-Mann-Whitney test), які проводили в R v. 3.0 [19].

Результати досліджень та їх обговорення

Виходячи з того, що у 80% випадків розвитку ЦД виникає дисфункція ендотеліальних клітин, яка є однією з головних складових мікроангіопатії і супроводжується зміною співвідношення вазодилататорів і вазоконстрикторів, що впливають на судинний тонус [15], ми визначали діаметр просвіту гемо судин ПМЦРСМ щурів. Результати морфометрії представлені в табл. 1.

Таблиця 1

Динаміка зміни діаметра просвіту гемосудин (мкм) ПМЦР СМ щурів на етапах розвитку ЦД (Mean±SD)

Тварини	Відділи підуротеліального МЦР		
	артеріола	капіляр	венула
14-а доба розвитку ЦД			
контрольні	9,94±2,87	6,76±2,10	16,81±3,60
діабетичні	13,80±3,83 ^{***}	8,82±1,70 ^{***}	18,91±3,40 ^{**}
28-а доба розвитку ЦД			
контрольні	9,65±2,89	7,24±2,03	16,96±3,30
діабетичні	12,96±3,99 ^{***}	8,58±2,01 ^{***}	19,19±3,84 ^{**}
42-а доба розвитку ЦД			
контрольні	10,33±3,06	7,04±1,92	16,37±3,25
діабетичні	10,16±1,08 ^{###}	7,43±1,40 ^{###}	21,71±2,10 ^{***###}
56-а доба розвитку ЦД			
контрольні	9,67±2,90	7,31±2,04	16,92±2,97
діабетичні	11,25±2,81 [#]	6,86±1,64 ^{##}	22,21±3,00 ^{***}
70-а доба розвитку ЦД			
контрольні	10,07±2,85	7,23±2,01	16,37±3,38
діабетичні	11,63±1,06 ^{**}	7,10±1,70	23,65±2,83 ^{***#}

Примітка: Mean±SD – середнє значення показника ± стандартне відхилення; статистично значима різниця з показниками контрольних тварин (p<0,05), ** (p<0,01), *** (p<0,001) і попереднім терміном – # (p<0,05), ## (p<0,01), ### (p<0,001).

Таблиця 2

Товщина стінки мікрогемосудин (мкм) ПМЦР СМ щурів на етапах розвитку ЦД (Mean±SD)

Тварини	Відділи підуротеліального МЦР		
	артеріола	капіляр	венула
Інтактні (норма)	7,28±2,09	1,37±0,33	3,25±1,38
14-а доба розвитку ЦД			
контрольні	7,25±2,18	1,39±0,35	3,21±1,41
діабетичні	7,59±2,81	1,22±0,40 ^{**}	2,83±1,20
28-а доба розвитку ЦД			
контрольні	7,32±1,98	1,36±0,32	3,26±1,32
діабетичні	9,56±1,92 ^{***###}	1,28±0,34	3,75±1,04 ^{###}
42-а доба розвитку ЦД			
контрольні	6,88±2,03	1,35±0,32	3,08±1,28
діабетичні	9,63±3,05 ^{***}	1,52±0,37 ^{###}	3,82±0,92 ^{**}
56-а доба розвитку ЦД			
контрольні	7,25±2,05	1,39±0,33	3,24±1,36
діабетичні	7,50±2,47 ^{##}	1,58±0,55 [*]	3,17±1,35 ^{##}
70-а доба розвитку ЦД			
контрольні	7,28±2,02	1,35±0,31	3,27±1,42
діабетичні	7,54±4,02	1,68±0,69 [*]	3,28±1,77

Примітка: Mean±SD – середнє значення показника ± стандартне відхилення; статистично значуща різниця з показниками контрольних тварин (p<0,05), ** (p<0,01), *** (p<0,001) і попереднім терміном – # (p<0,05), ## (p<0,01), ### (p<0,001).

Враховуючи також те, що при ЦД часто виникає як набряк, так і десквамація ендотелію мікрогемосудин, гіпертрофія і деструкція гладком'язових клітин судин [12], ми визначали товщину стінок мікрогемосудин. Результати морфометрії представлені в табл. 2.

На 14-ту добу досліджу діаметр просвіту артеріол вказаного русла збільшується в 1,38 рази (p<0,001) у порівнянні з контролем, що пов'язано з наступним. По-перше, встановлено, що ендотеліальна дисфункція розвивається з ранніх етапів розвитку ЦД [17]. По-друге, на первинну гіперглікемію ендотелій артерій і артеріол спочатку відповідає підвищенням вивільненням оксиду азоту (II), який є ключовим медіатором вазодилатації [1,15]. У цей термін ми виявили також розширення просвіту гемокапілярів в 1,30 разів (p<0,001) у порівнянні з контролем, але механізм їх вазодилатації інший, ніж артеріол. Скоріше

всього, це пов'язано зі збільшенням гідродинамічного тиску в капілярній сітці за рахунок розширення артеріол [10]. Зі збільшенням об'єму циркулюючої крові в капілярному руслі ми пов'язуємо також зменшення в 1,14 рази (p<0,01) товщини стінки капілярів у порівнянні з контролем, тобто в результаті її перерозтягнення. Ми вважаємо, що незначне (в 1,12 рази; p<0,01) розширення внутрішнього діаметра венул, також пов'язано з підвищеним гідродинамічним тиском.

Потовщення в 1,15 разів (p<0,001) основної перетинки гемокапілярів у порівнянні з контролем ми спостерігали вже на 14-ту добу досліджу. На цей термін рівень глюкози в крові діабетичних щурів зріс в 2,60 рази (p<0,01) [13]. Беззаперечно, що гіперглікемія вже в цей термін розвитку ЦД запускає глікозилування різних білків основної перетинки [5,9], на що опосередковано

вказує зростання, у порівнянні з контролем, вмісту глікозильованого гемоглобіну (HbA_{1c}) крові в 3,48 рази ($p < 0,01$).

Реологічні порушення на початку виражаються агрегацією еритроцитів у вигляді «монетних стовпів», далі їх адгезією і діapedезом [2]. Ці патологічні зміни пов'язують із HbA_{1c}. Еритроцити, які містять такий гемоглобін, мають змінений поверхневий s-потенціал, що спричиняє їх складж і аглютинацію [9]. Результати наших досліджень збігаються зі ствердженнями автора. Так, на 14-ту добу спостереження еритроцитарні складжі ми спостерігали тільки в окремих венулах слизової оболонки СМ.

На 14-ту добу дослідіу появляється набряк стінки СМ, який наростає до 28-ї доби [13]. Інтерстиційна рідина найбільше нагромаджується між пучками гладких міоцитів і навколо судин. На нашу думку, причиною цих набряків є розши-

рення артеріол і обструкція більшості венул еритроцитарними складжами. Ці зміни призводять до підвищення фільтраційного тиску, що є класичним прикладом розвитку інтерстиційного набряку за Е. Старлінгом [4, 10].

Починаючи з 28-ї доби розвитку ЦД виявляється тільки тенденція до звуження просвіту артеріол і капілярів ($p > 0,05$), але їх просвіт ще залишається більшим за контроль в 1,34 і 1.18 разів (в обох випадках $p < 0,001$). Водночас основна перетинка капілярів стає товстішою за норму в 1,53 разу ($p < 0,001$), що ми пов'язуємо із зростанням, у порівнянні з 14-ю добою, рівня глюкози в крові в 1,46 разу ($p < 0,001$), яка посилює процеси глікозилювання білків перетинки, на що непрямо вказує підвищення вмісту HbA_{1c} в 1,20 разу ($p < 0,001$). У цей період, коли вміст HbA_{1c} стає більшим за контроль в 4,12 разу ($p < 0,01$), складжі виявляються в більшості венул ПМЦР.

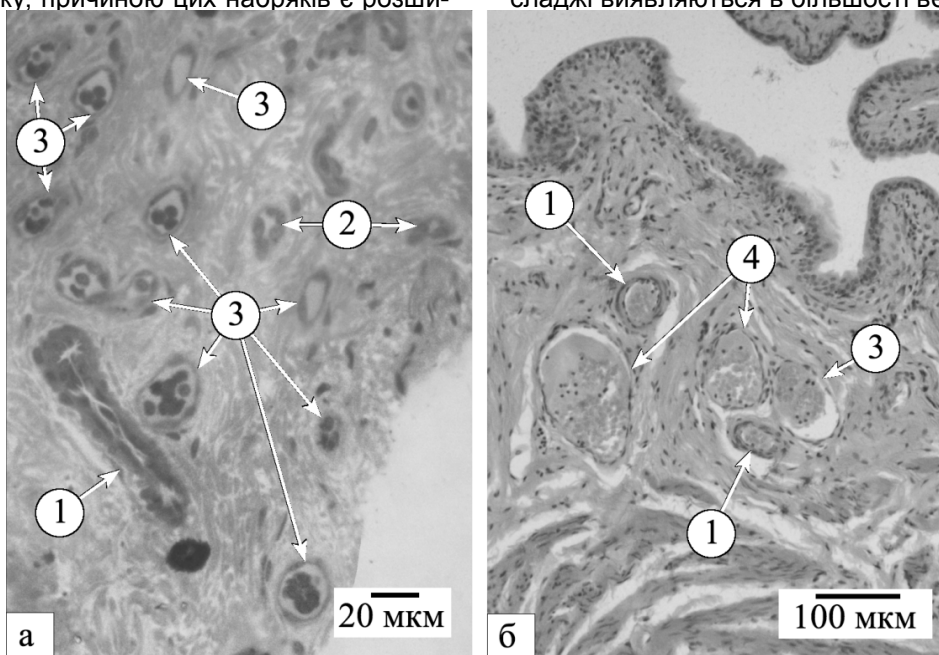


Рис. 1. Гемосудини стінки СМ на 28-му і 56-му доби перебігу ЦД. 1 – артерії, 2 – артеріоли, 3 – венули, 4 – вени. Забарвлення: а – метиленовий синій; б – гематоксилін і еозин.

Так, на рис. 1а видно, що із 10-и венул, які попали в зріз, у 8-и венулах наявна різного ступеня агрегація еритроцитів. Відомо, що агрегація еритроцитів звужує просвіт гемосудин, створює турбулентність, сповільнює течію крові і збільшує її в'язкість. Все це призводить до порушення мікроциркуляції і розвитку циркуляторної гіпоксії [2, 4, 10], яка поглиблює метаболічні ураження.

З 28-ї доби розвитку ЦД відбувається збільшення товщини стінок мікросудин усіх відділів ПМЦР і на 42-гу добу, у порівнянні з контролем, потовщується стінка артеріол в 1,40, капілярів – в 1,13 і венул – в 1,24 разів(в усіх випадках $p < 0,01$), що є наслідком набухання їх ендотеліоцитів. Це пояснюється тим, що транспорт глюкози в ендотеліальні клітини здійснюється переносниками глюкози, робота яких не залежить від впливу інсуліну. Тому дисфункція ендотелію су-

дин при стрептозотоциновому ЦД пов'язана з переважанням його глюкозою [3]. Результати наших досліджень підтверджують думку попередніх авторів [13]. Так, рівень глюкози крові діабетичних щурів у ці періоди дослідіу зростає, у порівнянні з контролем, відповідно, в 3,78 і 4,77 разів ($p < 0,01$) і на 42-у добу становить $24,98 \pm 2,16$ ммоль/л. Доведено, що за таких умов активізується сорбітоловий шлях перетворення глюкози, що збільшує утворення осмотично активного сорбітолу [4, 5, 7, 10], який нагромаджується в ендотеліоцитах, затримує Na⁺ і спричиняє їх набухання.

На 42-гу добу дослідіу внутрішній діаметр артеріол, у порівнянні з попереднім терміном, зменшується ще більше – в 1,27 разу ($p < 0,001$). Часто спостерігаються спазмовані судини. Це зумовлено тривалою гіперглікемією, яка знижує

здатність ендотеліоцитів судин синтезувати вазодилататори [1, 15]. За іншим механізмом змінюються діаметри просвіту гемокапілярів і венул. Так, якщо на 28-му добу просвіт як капілярів, так і венул, у порівнянні з попереднім терміном, значимо не міняється ($p > 0,05$), то на 42 добу досліду, у порівнянні з 28-ю, діаметр просвіту венул стає більшим в 1,13 разу ($p < 0,001$), а артеріол і капілярів – зменшується відповідно в 1,27 і 1,15 разу ($p < 0,001$). Така перебудова мікрогемосудин з одночасним розширенням просвіту венулярного відділу МЦР і звуженням артеріолярного і капілярного могла відбутися тільки за участі відкриття артеріовенозних і артеріоловенулярних анастомозів, що має компенсаторно-

захисне значення, оскільки забезпечує скидання крові в дренажувачу венулярно-венозну судинну систему [8]. Такі судинні анастомози ми спостерігали на 42-добу перебігу ЦД в слизовій оболонці СМ щурів, а І. І. Савка – у цей же термін в яечку [12].

На 42-гу добу розвитку ЦД виявляється цілий ряд патоморфологічних процесів. Основна перетинка, у порівнянні з нормою, не тільки розширюється в 1,63 разу ($p < 0,001$), але й дезорганізується. Спостерігається плазматичне просякання капілярів. Сладжі еритроцитів зустрічаються не тільки у венулярному відділі ПМЦР, але й в артеріолах та капілярах (рис. 2а).

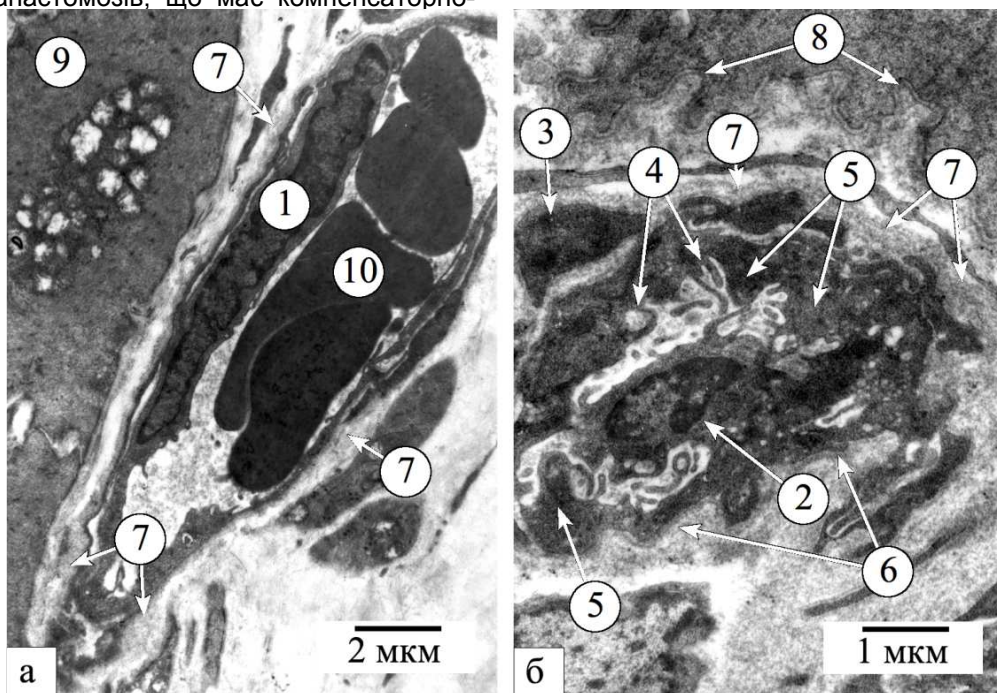


Рис. 2. Ультраструктурна будова гемокапілярів ПМЦР стінки СМ на: а – 42-гу добу розвитку ЦД (агрегація еритроцитів); б – 56-ту добу (клазматоз ендотелію). 1 – ядро ендотеліоцита (Ен.), 2 – пролабування в просвіт капіляра деструктивно зміненого ядра Ен., 3 – дезорганізовані ядра перицитів, 4 – мікроворсинки і клапаноподібні структури, 5 – острівці цитоплазми, 6 – помірно розширена основна перетинка (ОП) Ен., 7 – значно розширена і редулькована ОП Ен., 8 – ОП уротелію, 9 – гладкий міоцит, 10 – еритроцит.

На електронно-мікроскопічному рівні відмічаються як дистрофічні, так і деструктивні зміни ендотеліоцитів (рис. 2б). На нашу думку, вказані патологічні зміни чітко простежуються саме в цей період тому, що маніфестують процеси не ферментативного глікозилювання білків, на що опосередковано вказує підвищення в крові діабетичних щурів рівня глюкози в 4,75 ($p < 0,01$) і вмісту HbA_{1C} в 4,59 ($p < 0,01$) разів у порівнянні з контролем. До посилення патологічних метаболічних процесів призводить циркуляторна гіпоксія, наявність якої підтверджують еритроцитарні сладжі і вазоконстрикція артеріол та дрібних артерій. Вищевказані зміни дослідники розглядають як виражену мікроангіопатію [1, 2, 5, 9, 15, 18]. Окрім того, у цей термін спостереження ми відмітили зменшення інтерстиційних набряків, що пов'язуємо зі спазмом артеріол і їх обструк-

цією сладжами, що створює прекапілярну констрикцію, яка знижує тиск капілярної фільтрації і зменшує об'єм інтерстиційної рідини [4].

На 56 і 70-ту доби досліду, у порівнянні з контролем, спостерігається помірне розширення артеріол в 1,16 ($p < 0,05$) і в 1,15 ($p < 0,01$) разів, а венул – у більшій мірі, відповідно, в 1,31 і 1,44 разів ($p < 0,001$). Як вказує В. Ф. Ганонг, у більшості тканин розширення судин зумовлене зниженням тонузу вазоконстрикторних нервів [4]. Відомо, що гемосудини іннервуються постгангліонарними симпатичними волокнами. Ці волокна, як і їх нейрони, гіперглікемія уражає з тієї причини, що основним переносником глюкози в нейрони та їх відростки є GLUT3, а в гліальні клітини, у тому числі у шванноцити – GLUT1 [4], які не є інсулінозалежними. При стрептозотоциновому ЦД це спричиняє надмірне нагромадження глюкози

в нейронах і нейролемоцитах, активацію альдозоредуктази, надмірне утворення сорбіту і порушення аксонального транспорту та загибелі шванноцитів [4, 5, 7]. На підтвердження об'єктивності цього судження наведемо результати дослідження Г. С. Болеевой, яка встановила, що розширення артерій нирки щурів на 6-й тиждень стрептозотоцинового ЦД обумовлено зменшенням їх нейрогенного тонуусу внаслідок порушення симпатичної іннервації [3]. Ми не заперечуємо також думки, що спочатку діабетична мікроангіопатія уражає *vasa nervorum* [16], які живлять пучки постангліонарних безмієлінових симпатичних волокон, спричиняючи в них патологічні зміни.

На 56 і 70-ту доби гіперглікемія в діабетичних щурів не наростає ($p > 0,05$); дуже в'яло, у порівнянні з 42-ю добою, збільшується вміст в крові HbA_{1C} , всього в 1,17 разу ($p < 0,01$). При цьому, товщина основної перетинки капілярів до 70-ї доби досліду зростає в 1,98 разу ($p < 0,001$) і стає більшою за норму в 3,22 разу ($p < 0,001$). Ці зміни основної перетинки пояснюються тривалістю (28 діб) впливом високої та стабільної гіперглікемії і посиленням циркуляторної гіпоксії, на що вказують нестихаючі процеси агрегації. На електронно-мікроскопічному рівні відмічається поглиблення як дистрофічних, так і деструктивних змін ендотеліоцитів (рис. 26). У цей термін, коли вміст HbA_{1C} був найбільшим, ми спостерігали генералізацію сладж-синдрому, спочатку у власній пластинці слизової (56-а доба; рис. 16), а на 70-ту добу – в усіх оболонках СМ.

Набряки, які виникають на 56 – 70-ту доби досліду, спричинені високою, стабільною і тривалою (28 діб) гіперглікемією, яка безпосередньо підвищує проникливість судинної стінки внаслідок гіперосмолярності крові [4]. Гіперосмолярна плазма крові викликає зменшення розмірів ендотеліоцитів, у результаті їх дегідратації, і, як наслідок, розриви чи розширення міжклітинних сполучень між ними до такого ступеня, що в екстравазальний простір можуть проходити білки плазми і формені елементи крові [4, 5]. Тому в цей період ми бачили ділянки з діапедезом еритроцитів і виражене плазматичне просякання гемосудин. Гіперосмолярністю крові можна пояснити, на наш погляд, також зменшення товщини стінки артеріол і венул на 56-ту добу досліду, у порівнянні з попереднім терміном, відповідно в 1,28 і 1,21 ($p < 0,01$) разів, але від контролю їх товщина не відрізняється ($p > 0,05$). Гіперосмолярна плазма проходить через розширені міжендотеліальні сполучення в позасудинний простір і осмотично активні молекули глюкози плазми крові викликають дегідратацію не тільки інтими, але й медії та адвентиційної оболонки. На 70-ту добу товщина стінки артеріол і венул не відрізняється як від попереднього терміну, так і контролю ($p > 0,05$). Натомість, у капілярах у ці терміни спостереження, у порівнянні з 42-ю добою, товщина стінки дещо збільшується, але

незначно ($p > 0,05$), і залишається більшою за контрольні показники відповідно в 1,14 і 1,24 ($p < 0,05$) (табл. 2).

Важливим було порівняти наші результати з результатами дослідження Т. Л. Котика [18], який на ультраструктурному рівні проводив морфометрію гемокапілярів піднижньощелепної залози щурів при стрептозотоциновому ЦД тою ж оригінально методикою, що і ми. Встановлено, що наші дані збігаються з даними вказаного автора за розвитком патологічних процесів, але не в часі і не за величиною морфометричних показників.

Провівши порівняльний аналіз наших результатів з результатами інших дослідників, можемо стверджувати, що розвиток діабетичної мікроангіопатії СМ щурів є неспецифічним універсальним процесом, який розвивається так само, як в інших органах. До таких неспецифічних ознак ми відносимо: 1) реакцію судинного тонуусу артеріального відділу МЦР на гіперглікемію, яка на початкових етапах проявляється вазодилатацією, пізніше – вазоконстрикцією, а наприкінці – вторинним невrogenним розширенням артеріол; 2) розширення гемокапілярів у ранні періоди, що пов'язано з підвищенням гідродинамічного тиску, з подальшим звуженням їх просвіту у результаті набряку стінки; 3) розширення венулярного відділу МЦР, яке на початкових стадіях спричинене підвищеним гідростатичним тиском, потім – розширенням артеріало-венулярних анастомозів, у подальшому – паралітичною їх вазодилатацією; 4) сладж-синдром, який виявляється спочатку у венулах, а потім в артеріолах і капілярах; 5) потовщення і дезорганізацію основної перетинки гемокапілярів, наростання яких корелює з рівнем і тривалістю гіперглікемії; 6) набряки різного генезу: на ранніх етапах інтерстиційні, які пов'язані з підвищенням фільтраційного тиску; починаючи з проміжного періоду і до кінця експерименту – набухання ендотеліоцитів, що спричинено переваженням клітин глюкозою, а також плазматичне просякання гемокапілярів, що є наслідком підвищення проникливості судинної стінки.

Висновки

Таким чином, розвиток стрептозотоцину-індукованої діабетичної ангіопатії СМ щурів визначається ступенем виразності неспецифічних судинних порушень і особливостями їх хронологічного перебігу, в якому ми виділяємо три періоди. Ранній (14 – 28-а доби), який характеризується вазодилатацією артеріол, незначним розширенням капілярів і венул, нарастаючими інтерстиційними набряками і утворенням сладжів тільки у венулах. Проміжний (42-а доба) є періодом вазоконстрикції артеріол, відкриттям артеріоловенулярних анастомозів, подальшим розширенням венул, вираженим розвитком сладж-синдрому і значимими ультраструктурними змінами ендотелію. Ключовими ознаками кінцевого періоду (56 – 70-а доби), є невrogenна вазоди-

латація артеріоло-венулярного відділу МЦР, генералізація процесів агрегації еритроцитів, значне потовщення і дезорганізація основної перетинки капілярів, виражене плазматичне просякання, поглиблення патологічних ультраструктурних змін.

Перспективи подальших досліджень

Оскільки основним морфологічним субстратом термінальної стадії діабетичної мікроангіографії є гіаліноз судинної стінки, доцільним було би визначити ліпогіалін гістохімічним методом і підтвердити результат біохімічним.

Література

1. Балаболкин Н. И. Патогенез ангиопатий при сахарном диабете / Н. И. Балаболкин, Е. М. Клебанова, В. М. Кремнинская // Сахарный диабет. – 1999. – № 1. – С. 2 – 8.
2. Блишак Н. Б. Диабетичні ангиопатії / Н. Б. Блишак // Клінічна анатомія та оперативна хірургія. – 2012. – Т. 11, № 2. – С. 74 – 77.
3. Бoleeva Г. С. Регуляторные изменения артерий почек у крыс при сахарном диабете 1 типа : автореф. дис. на соискание научной степени канд. биол. наук : спец.03.03.01 «Физиология» / Г. С. Бoleeva. – М., 2013. – 24 с.
4. Ганонг В. Ф. Физиология людини: підручник / В. Ф. Ганонг; перекл. з англ. [наук. ред. перекладу М. Гжегоцький, В. Шевчук, О. Заячківська]. – Львів : БаК, 2002. – 784 с.
5. Кіхтяк О. П. Патохімічні аспекти розвитку ангиопатій при цукровому діабеті / О. П. Кіхтяк, А. Т. Кіхтяк // Львівський медичний часопис. – 2006. – Т. 12, № 1. – С. 137 – 144.
6. Котик Т. Л. Дослідження гемосудин піднижньощелепної залози та сечового міхура з використанням оригінального морфометричного аналізу / Т. Л. Котик, Н. С. Токарук // Галицький лікарський вісник. – 2015. – Т. 22, № 2. – С. 49 – 53.
7. Кузьмин И. В. Патогенетические основы развития диабетической цистопатии / И. В. Кузьмин, Н. О. Шабудина // Экспериментальная и клиническая урология. – 2014. – № 4. – С. 92 – 98.
8. Куприянов В. В. Микроциркуляторное русло / В. В. Куприянов, Я. Л. Караганов, В. И. Козлов. – М. : Медицина, 1975. – 216 с.
9. Пальтов Є. В. Морфологічні зміни стінок судин гемомікроциркуляторного русла на фоні діабетичних парондопатій (огляд літератури) / Є. В. Пальтов, Ю. Я. Кривко, В. Б. Фік [та ін.] // Експериментальна та клінічна фізіологія і біохімія. – 2008. – Т. 42, № 2. – С. 81 – 86.
10. Патофізіологія : підручник / [М. Н. Зайко, Ю. В. Биць, Г. М. Бутенко та ін.]; за ред. М. Н. Зайка і Ю. В. Биць. – [3-є вид.]. – К. : Медицина, 2010. – 704 с.
11. Проект концепції державної цільової соціальної програми «Цукровий діабет на період до 2018 року» // Международный эндокринологический журнал. – 2013. – Т. 56, № 8. – С. 169 – 173.
12. Савка І. І. Морфологія яєчка щура та його судинного русла в нормі та при стрептозототиніндукованому цукровому діабеті : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед наук : спец. 14.03.01 «Нормальна анатомія» / І. І. Савка. – Львів, 2014. – 20 с.
13. Токарук Н. С. Динаміка морфофункціональних змін сечового міхура щура за умов експериментального цукрового діабету / Н. С. Токарук // Галицький лікарський вісник. – 2015. – Т. 22, № 3 (частина 2). – С. 95 – 99.
14. Дедов И. И. Урологические и андрологические заболевания при сахарном диабете / И. И. Дедов, Д. Г. Курбатов, Р. В. Роживанов [и др.] // Урология. – 2009. – № 4. – С. 74 – 78.
15. Ярек-Мартынова И. Р. Сахарный диабет и эндотелиальная дисфункция / И. Р. Ярек-Мартынова, М. В. Шестакова // Сахарный диабет. – 2004. – № 2. – С. 48 – 52.
16. Brown J. S. Diabetic cystopathy—What does it mean? / J. S. Brown // The Journal of Urology. – 2009. – Vol. 181, № 1. – P. 13 – 14.
17. Forbes J. M. Mechanisms of diabetic complications / J. M. Forbes, M. E. Cooper // Physiological reviews. – 2013. – Vol. 93, № 1. – P. 137–88.
18. Kotyk T. Features of ultrastructural restructuring of hemocapillaries of the submandibular gland in rats in case of diabetes mellitus features of ultrastructural restructuring of hemocapillaries of the submandibular gland in rats in case of diabetes mellitus / T. Kotyk // Journal of education, health and sport. – 2015. – Vol. 5, № 10. – P. 284 – 290.
19. Core Team R. R: a language and environment for statistical computing / R Core Team. — Vienna, Austria : R Foundation for Statistical Computing, 2015.

20. Schneider C. A. Nih image to imagej: 25 years of image analysis / C. A. Schneider, W. S. Rasband, K. W. Eliceiri // Nature Methods. – 2012. – Vol. 9, № 7. – P. 671–675.
21. Esteghamati A. The association between urodynamic findings and microvascular complications in patients with long-term type 2 diabetes but without voiding symptoms / A. Esteghamati, A. Rashidi, A. Nikfallah, A. Yousefzadeh // Diabetes Research and Clinical Practice. – 2007. – Vol. 78, № 1. – P. 42 – 50.

References

1. Balabolkin N. I. Patogenez angiopatij pri saharnom diabete / N. I. Balabolkin, E. M. Klebanova, V. M. Kreminskaja // Saharnyj diabet. – 1999. – № 1. – S. 2 – 8.
2. Blishhak N. B. Diabetichni angiopatij / N. B. Blishhak // Klinichna anatomija ta operativna hirurgija. – 2012. – T. 11, № 2. – S. 74 – 77.
3. Boleeva G. S. Reguljatornye izmenenija arterij pochek u kryс pri saharnom diabete 1 tipa : avtoref. dis. na soiskanie nauchnoj stepeni kand. biol. nauk : spec.03.03.01 «Fiziologija» / G. S. Boleeva. – M., 2013. – 24 s.
4. Ganong V. F. Fiziologija ljudini: pidruchnik / V. F. Ganong; perekl. z angl. [nauk. red. perekladu M. Gzhegoc'kij, V. Shevchuk, O. Zajachkiv's'ka]. – L'viv : BaK, 2002. – 784 s.
5. Kih'tjak O. P. Patohimichni aspekti rozvitku angiopatij pri cukrovomu diabete / O. P. Kih'tjak, A. T. Kih'tjak // L'viv's'kij medichnij chasopis. – 2006. – T. 12, № 1. – S. 137 – 144.
6. Kotik T. L. Doslidzhennja gemosudin pidnizhn'oshhelepnoї zalozі ta sechovogo mihura z vikoristannjam original'nogo morfometričnogo analizu / T. L. Kotik, N. S. Tokaruk // Galic'kij likars'kij visnik. – 2015. – T. 22, № 2. – S. 49 – 53.
7. Kuz'min I. V. Patogeneticheskie osnovy razvitija diabetičeskoj cistopatij / I. V. Kuz'min, N. O. Shabudina // Jeksperimental'naja i kliničeskaja urologija. – 2014. – № 4. – S. 92 – 98.
8. Kuprijanov V. V. Mikroциркуляторное русло / V. V. Kuprijanov, Ja. L. Karaganov, V. I. Kozlov. – M. : Medicina, 1975. – 216 s.
9. Pal'tov Є. V. Morfofunkcional'ni zmini stinok sudin gemomikrocirkuljatornogo rusla na foni diabetičnih parondopatij (ogljad literaturi) / Є. V. Pal'tov, Ju. Ja. Krivko, V. B. Fik [ta in.] // Eksperimental'na ta klinična fiziologija i biohimija. – 2008. – T. 42, № 2. – S. 81 – 86.
10. Patofiziologija : pidruchnik / [M. N. Zajko, Ju. V. Bic', G. M. Butenko ta in.]; za red. M. N. Zajka i Ju. V. Bicja. – [3-є vid.]. – K. : Medicina, 2010. – 704 s.
11. Proekt koncepcij derzhavnoї cil'ovoї social'noї programi «Cukrovij diabet na period do 2018 roku» // Mezhdunarodnyj jendokrinologičeskij zhurnal. – 2013. – T. 56, № 8. – S. 169 – 173.
12. Savka I. I. Morfologija jaečka shhura ta jogo sudinnogo rusla v normi ta pri streptozotocinindukovanomu cukrovomu diabetei : avtoref. dis. na zdobuttja nauk. stupenja kand. med nauk : spec. 14.03.01 «Normal'na anatomija» / I. I. Savka. – L'viv, 2014. – 20 s.
13. Tokaruk N. S. Dinamika morfofunkcional'nih zmin sechovogo mihura shhura za umov eksperimental'nogo cukrovogo diabetu / N. S. Tokaruk // Galic'kij likars'kij visnik. – 2015. – T. 22, № 3 (chastina 2). – S. 95 – 99.
14. Dedov I. I. Urologičeskie i andrologičeskie zabojevanija pri saharnom diabete / I. I. Dedov, D. G. Kurbatov, R. V. Rozhivanov [i dr.] // Urologija. – 2009. – № 4. – S. 74 – 78.
15. Jarek-Martynova I. R. Saharnyj diabet i jendotelial'naja disfunkcija / I. R. Jarek-Martynova, M. V. Shestakova // Saharnyj diabet. – 2004. – № 2. – S. 48 – 52.
16. Brown J. S. Diabetic cystopathy—What does it mean? / J. S. Brown // The Journal of Urology. – 2009. – Vol. 181, № 1. – P. 13 – 14.
17. Forbes J. M. Mechanisms of diabetic complications / J. M. Forbes, M. E. Cooper // Physiological reviews. – 2013. – Vol. 93, № 1. – P. 137–88.
18. Kotyk T. Features of ultrastructural restructuring of hemocapillaries of the submandibular gland in rats in case of diabetes mellitus features of ultrastructural restructuring of hemocapillaries of the submandibular gland in rats in case of diabetes mellitus / T. Kotyk // Journal of education, health and sport. – 2015. – Vol. 5, № 10. – P. 284 – 290.
19. Core Team R. R: a language and environment for statistical computing / R Core Team. — Vienna, Austria : R Foundation for Statistical Computing, 2015.
20. Schneider C. A. Nih image to imagej: 25 years of image analysis / C. A. Schneider, W. S. Rasband, K. W. Eliceiri // Nature Methods. – 2012. – Vol. 9, № 7. – P. 671–675.
21. Esteghamati A. The association between urodynamic findings and microvascular complications in patients with long-term type 2 diabetes but without voiding symptoms / A. Esteghamati, A. Rashidi, A. Nikfallah, A. Yousefzadeh // Diabetes Research and Clinical Practice. – 2007. – Vol. 78, № 1. – P. 42 – 50.

Реферат

ХАРАКТЕРИСТИКА ГЕМОСОСУДОВ МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ КРЫС ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ

Токарук Н. С.

Ключевые слова: гемососуды, микроциркуляторное русло, мочевого пузыря, сахарный диабет.

Исследование проведено с целью установления особенностей перестройки интраорганных гемососудов мочевого пузыря при развитии стрептозотоцинового сахарного диабета. Гистологические срезы окрашивали гематоксилином и эозином, а полутонкие – метиленовым синим. Исследовали также ультраструктурные изменения капилляров. Морфометрию гемососудов подуротелиального микроциркуляторного русла проводили с использованием разработанного оригинального метода. Установлено, что развитие диабетической микроангиопатии мочевого пузыря крыс является неспецифическим универсальным процессом, который развивается так же, как и в других органах. Специфичность развития стрептозотоцининдуцированной диабетической ангиопатии мочевого пузыря крыс определяется степенью выраженности неспецифических сосудистых нарушений и особенностями их хронологического течения, в котором мы выделяем три периода: ранний (14 – 28-е сутки эксперимента), промежуточный (42-е сутки) и конечный (56 – 70-е сутки). Каждый из этих периодов имеет свои гистологические, ультраструктурные и морфометрические характеристики.

Summary

CHARACTERISTICS OF HEMOVESSELS OF URINARY BLADDER IN RATS UNDER DIABETES MELLITUS

Токарук Н.С.

Key words: hemovessels, microcirculatory bed, urinary bladder, diabetes mellitus.

The study was carried out to determine the peculiarities of remodelling hemovessels of the urinary bladder in the development of streptozotocin-induced diabetes mellitus. Histological sections were stained with hematoxylin and eosin, and semithin ones with methylene blue. Ultrastructural changes in capillaries were also studied. Morphometry of hemovessels of suburothelial microvasculature was performed using an ingenious method. It has been established that the development of diabetic microangiopathy of the rats' urinary bladder is non-specific universal process that develops in the same way as in other organs. Specificity of the development of streptozotocin-induced diabetic angiopathy of the rats' urinary bladder is determined by the degree of severity of non-specific vascular disorders and peculiarities of their chronological dynamics, in which we distinguish three periods: early (14th– 28th day of the experiment), intermediate (42nd day) and final (56th–70th day). Each of these periods has its own histological, ultrastructural and morphometric characteristics.

ГУМАНІТАРНІ ПРОБЛЕМИ МЕДИЦИНИ ТА ПИТАННЯ ВИКЛАДАННЯ У ВИЩІЙ МЕДИЧНІЙ ШКОЛІ

УДК 340.624:616.34-001

Бабкіна О.П., Гладарь В.Ю., Варуха К.В.

ДО ПИТАННЯ ПРО ВПРОВАДЖЕННЯ ЄВРОПЕЙСЬКОЇ КРЕДИТНО-ТРАНСФЕРНОЇ СИСТЕМИ ОРГАНІЗАЦІЇ НАВЧАЛЬНОГО ПРОЦЕСУ ПРИ ВИВЧЕННІ СУДОВО-МЕДИЧНОЇ СТОМАТОЛОГІЇ

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ,
Луганське бюро судової експертизи, м. Сіверодонецьк

Реформування вищої освіти є об'єктивною необхідністю у зв'язку з тим, що існуючий потенціал освітньої системи України не повною мірою відповідає новим потребам суспільства. Болонський процес використовується як одна з ознак нашого руху до європейської спільноти. Програма із судової медицини (стоматології) для студентів стоматологічних факультетів ВМНЗ складена з урахуванням сучасного стану судово-медичної науки, суміжних медичних та юридичних дисциплін. Організація навчального процесу здійснюється за європейською кредитно-трансферною системою відповідно до вимог Болонського процесу.

Ключові слова: педагогічна діяльність, Болонський процес, судова медицина.

Процеси європейської інтеграції охоплюють дедалі більше сфер життєдіяльності, у тому числі вищу освіту України, яка здійснює модернізацію освітньої діяльності в контексті європейських вимог, що полягає у впровадженні нових педагогічних технологій, посиленні ролі самостійної роботи й усуненні можливих перешкод для міграції студентів, тим самим підвищує конкурентоспроможність європейської освіти. Формування Зони європейської вищої освіти сприяло створенню умов для вільного переміщення студентів, викладачів та дослідників, підвищенню мобільності й розширенню можливостей працевлаштування громадян, а також зростанню міжнародної конкурентоспроможності європейської вищої освіти. Україна підтримала загальне розуміння мети і обов'язків Процесу, як це зазначається в Болонській декларації і подальших комюніке в Празі, Берліні, Бергені, а також підтверджує свої обов'язки відносно координації своїх дій в рамках Болонського процесу з метою формування Європейського простору вищої освіти з часу підписання відповідних документів про вступ до Болонського "клубу" в 2005 році. У всіх вищих навчальних закладах України III-IV рівнів акредитації в 2015/2016 навчальному році застосовувалася європейська кредитно-трансферна система з метою підвищення якості організації навчального процесу, зокрема, при вивченні судово-медичної стоматології відповідно до наказу МОЗ України № 932 від 08.07.2010 «Про внесення змін до навчального плану підготовки фахівців освітньо-кваліфікаційного рівня «спеціаліст» кваліфікації «лікар-стоматолог» у вищих навчальних закладах

IV рівня акредитації за спеціальністю «стоматологія». Важливим та відповідальним інструментом щодо підготовки студентів є створення вимог та рекомендацій щодо структури та змісту нових стандартів вищої освіти, сформованих на основі компетентного підходу до визначення змісту підготовки та системи кредитів ECTS. Нові стандарти повинні мати однакову структуру незалежно від напрямку освіти.

Стосовно змісту надзвичайно важливим є те, що перелік нормативних навчальних дисциплін при підготовці фахівців за відповідною програмою повинен бути однаковим і обов'язковим. Програма із судової медицини (стоматології) для студентів стоматологічних факультетів ВМНЗ складена з урахуванням сучасного стану судово-медичної науки, суміжних медичних та юридичних дисциплін. Організація навчального процесу здійснюється за Європейською кредитно-трансферною системою відповідно до вимог Болонського процесу. Судова медицина - галузь науки, яка вивчає питання медичного, біологічного та медико-криміналістичного характеру, що виникають у практичній діяльності органів правосуддя та судочинства. В межах судової медицини виділяють окрему спеціалізовану галузь – судову стоматологію, яка, відповідно до потреб правоохоронних органів та судочинства, займається судово-медичною розробкою питань стоматологічного характеру. Необхідність оволодіння ґрунтовними знаннями з теорії та практики судової медицини (стоматології) обумовлена тим, що, згідно чинного законодавства, право-

охоронні органи мають право залучати до виконання експертних функцій лікаря будь-якої спеціальності, в тому числі і лікаря-стоматолога, для вирішення специфічних питань стоматологічного характеру. У зв'язку з цим, судово-медичні знання важливі для спеціаліста-стоматолога, який у разі необхідності має вірно їх застосувати у практичній діяльності.

Судова медицина (стоматологія) як навчальна дисципліна, по-перше, ґрунтується на знаннях, які студенти отримують при вивченні загально-біологічних та клінічних дисциплін, та інтегрується з ними; по-друге, надає основи знань щодо виконання лікарем функцій судового експерта згідно процесуального законодавства; по-третє, надає знання з правових засад лікарської діяльності відповідно до чинного законодавства. Програма дисципліни структурована на 1 модуль (Організація судово-медичної експертизи та загальні засади експертизи впливу факторів зовнішнього середовища на організм людини), до складу якого входять 10 змістовних модулів: 1. Предмет і завдання судової медицини та судової стоматології. Історія розвитку судової стоматології, процесуальні та організаційні основи проведення судово-медичної експертизи. Правова регламентація судово-медичної експертної діяльності. 2. Судово-медична танатологія. Поняття про місце події. Організація огляду місця події. 3. Судово-медична експертиза трупів невідомих осіб. Роль судового стоматолога при встановленні особи невідомої людини. Судово-медична ідентифікація особи за стоматологічним статусом. 4. Судово-медична експертиза потерпілих, звинувачуваних та інших осіб. 5. Судово-медична (стоматологічна) експертиза ушкоджень від дії механічних чинників (судово-стоматологічна травматологія). 6. Судово-медична експертиза ушкоджень від дії інших фізичних факторів зовнішнього середовища. 7. Судово-медична експертиза ушкоджень від дії хімічних речовин. 8. Судово-медична експертиза речових доказів біологічного походження. 9. Судово-медико-криміналістичні методи досліджень під час проведення судово-медичної (стоматологічної) експертизи. 10. Правові аспекти надання медичної (стоматологічної) допомоги населенню. Кримінальна відповідальність медичних працівників за професійно-посадові правопорушення.

Обсяг навчального навантаження студентів описаний у кредитах ECTS, які зараховуються студентам при успішному засвоєнні ними відповідного модулю (залікового кредиту). Європейська кредитно-трансферна система організації навчального процесу спонукає студентів до систематичного навчання впродовж семестру. Видами навчальної діяльності студентів згідно з навчальним планом є: а) практичні заняття; б)

самостійна (позааудиторна) робота студентів (СПРС), в організації якої значна роль належить консультаціям викладачів. Тематичні плани практичних занять, СПРС забезпечують реалізацію у навчальному процесі всіх тем, які входять до складу змістових модулів. Теми аудиторних практичних занять розкривають проблемні питання відповідних розділів судової медицини (стоматології). На аудиторних практичних заняттях (20 годин) максимальну кількість навчального часу необхідно виділяти для закріплення знань з розділу, що вивчається. Під час самостійної роботи на практичних заняттях студенти під керівництвом викладача вивчають основні об'єкти експертизи і проводять:

- демонстраційне дослідження трупа зі складанням «Висновку експерта» та «Лікарського свідоцтва про смерть». Перевірка «Висновку експерта» входить до педагогічного навантаження викладача.

- обстеження потерпілих, звинувачуваних та інших осіб зі складанням «Висновку експерта».

- вирішують контрольні тестові завдання, ситуаційні задачі, проводять лабораторне дослідження речових доказів та описують макро- та мікропрепарати.

Навчальним планом передбачено також 10 годин для самостійної позааудиторної роботи студентів. Зміст такого виду самостійної роботи визначається кафедрою судової медицини та затверджується на кафедральній навчально-методичній нараді. До педагогічного навантаження викладача ці години не враховуються. Відповідно до своїх можливостей у своїй робочій навчальній програмі кафедра судової медицини визначає теми практичних аудиторних занять та перелік тем, винесених для самостійного позааудиторного опрацювання. Поточна навчальна діяльність студентів контролюється на практичних заняттях у відповідності з конкретними цілями. Аудиторна робота - 79%, СПРС - 21%. Рекомендується застосовувати стандартизовані засоби діагностики рівня підготовки студентів: тести, розв'язування ситуаційних задач, трактування та оцінка результатів лабораторного дослідження тощо. Підсумковий модульний контроль проводять по завершенню вивчення модулю. Оцінка успішності студента з дисципліни є рейтинговою і виставляється за багатобальною шкалою як середня арифметична оцінка засвоєння відповідних тем змістових модулів і має визначення за системою ECTS та традиційною шкалою в Україні. При засвоєнні теми за традиційною системою студент отримує такі бали: „5” - 11 балів, „4” - 9 балів, „3” - 7 балів, „2” - 0 балів. Оцінювання Тем 2: «Загальні відомості про судово-медичний розтин трупа та його демонстрація», враховуючи, що студенти мають оформити «Висновок експерта», проводять наступним чи-

ном: „5” – 9 балів, „4” – 7 балів, „3” – балів, якщо 4 бали та менше – робота не зараховується та потребує доопрацювання. Самостійна позааудиторна робота студента (СРС)

За поточну навчальну діяльність студент максимумно може отримати 120 балів. Студента допускають до підсумкового модульного контролю за умови виконання ним вимог навчальної програми та отримання за поточну навчальну діяльність не менше ніж 63 бали, за умови, якщо студент оформив та здав викладачу «Висновок експерта», самостійну позааудиторну роботу та не має невідпрацьованих пропусків практичних занять. Підсумковий модульний контроль зараховують студенту, якщо ним була набрано не менш, ніж 50 балів з 80 балів.

Висновки

Таким чином, Болонська декларація підтвердила, що можливість влаштування на роботу – це основне питання для вищих закладів України і Європи, яке не має альтернативи. Мобільність та привабливість навчання з подальшим працевлаштуванням – це обов'язок держави перед молоддю України, системою української освіти та перед європейською співдружністю. Всесвітнє визнання радянської та пострадянської освіти та висока якість навчання – це досягнення попередньої епохи, попередньої системи влади, попереднього покоління. Якщо майбутнє України пов'язане з Європою, то не можна надалі стверджувати, що Болонський процес має для нас лише просвітнє та пізнавальне значення. Надання високої оцінки національній системі освіти не має заспокоювати нас і стримувати глибинне її реформування, зокрема і при вивченні медичних наук.

Література

1. Болонський процес у фактах і документах / [Упорядники : М.Ф. Степко, Я.Я. Болюбаш, В.Д. Шинкарук та ін.]. - Київ-Тернопіль : Вид-во ТДПУ ім. В. Гнатюка, 2003. - 52 с.
2. Жижко Т. Реформа університетської освіти в контексті Болонських домовленостей / Т. Жижко // Вища освіта України. – 2010. - № 2. – С. 28-35.

3. Журавський В.С. Болонський процес: головні принципи входування в Європейський простір вищої освіти / В.С. Журавський, М.З. Згуровський. - К. : ІВЦ «Видавництво «Політехніка», 2003. - 200 с.
4. Закон України «Про вищу освіту». – ВРУ № 2984-III від 17.01.2002р.
5. Закон України про вищу освіту» № 1556-V11 від 01.07.2014 р.
6. Зуєв В. Криза освіти: український контекст / В. Зуєв, В. Зуєва // Вища освіта України. – 2010. - № 2. – С. 7-13
7. Наказ «Про проведення педагогічного експерименту з кредитно-модульної системи організації навчального процесу». - МОНУ № 48 від 23.01.04 // Освіта. – 2004. - № 8. – 11-18 лютого. – С. 4.
8. Наказ МОЗ України «Про внесення змін до навчального плану підготовки фахівців освітньо-кваліфікаційного рівня «спеціаліст» кваліфікації «лікар-стоматолог» у вищих навчальних закладах IV рівня акредитації за спеціальністю «Стоматологія». № 932 від 08.07.2010
9. Паршкова О. Проблеми організації та контролю самостійної роботи студентів у світлі Болонського освітнього процесу / О. Паршкова // Вища освіта України. – 2010. - № 2. – С. 36-43
10. Положення про державний вищий навчальний заклад, затверджене постановою КМУ від 5 вересня 1996 р. № 1074.
11. Таланова Ж. Стан і проблеми участі України в Болонському процесі / Ж. Таланова // Вища освіта України. – 2010. - № 2. – С. 22-24
12. Тарасенко В. Соціологічний портрет сучасної молоді: спроба аналітичного огляду / В. Тарасенко // Вища освіта України. – 2010. - № 2. – С. 59-67

References

1. Bolons'kij proces u faktah i dokumentah / [Uporjadniki : M.F. Stepko, Ja.Ja. Boljubash, V.D. Shinkaruk ta in.]. - Kiiv-Ternopil' : Vid-vo TDPU im. V. Gnatjuka, 2003. - 52 s.
2. Zhizhko T. Reforma universitets'koї osviti v konteksti Bolons'kih domovlenostej / T. Zhizhko // Vishha osvita Ukraini. – 2010. - № 2. – S. 28-35.
3. Zhuravs'kij B.C. Bolons'kij proces: golovni principii vhdzhennja v Evropejs'kij prostir vishhoї osviti / B.C. Zhuravs'kij, M.Z. Zgurov's'kij. - K. : IVC «Vidavnictvo «Politehnika», 2003. - 200 s.
4. Zakon Ukraini «Pro vishhu osvitu». – VRU № 2984-III vid 17.01.2002r.
5. Zakon Ukraini pro vishhu osvitu» № 1556-V11 vid 01.07.2014 r.
6. Zuev V. Kriza osviti: ukraїns'kij kontekst / V. Zuev, V. Zueva // Vishha osvita Ukraini. – 2010. - № 2. – S. 7-13
7. Nakaz «Pro provedennja pedagogichnogo eksperimentu z kreditno-modul'noi sistemi organizacii navchal'nogo procesu». - MONU № 48 vid 23.01.04 // Osvita. – 2004. - № 8. – 11-18 ljutogo. – S. 4.
8. Nakaz MOZ Ukraini «Pro vnesennja zmin do navchal'nogo planu pidgotovki fahivciv osvitno-kvalifikacijnogo rivnja «specialist» kvalifikacii «likar-stomatolog» u vishhij navchal'niij zakladah IV rivnja akreditacii za special'nistju «Stomatologija». № 932 vid 08.07.2010
9. Parshkova O. Problemi organizacii ta kontrolju samostijnoi roboti studentiv u svitli Bolons'kogo osvith'ogo procesu / O. Parshkova // Vishha osvita Ukraini. – 2010. - № 2. – S. 36-43
10. Polozhennja pro derzhavnij vishhij navchal'nij zaklad, zatverdzhene postanovoju KМУ vid 5 veresnja 1996 r. № 1074.
11. Talanova Zh. Stan i problemi uchasti Ukraini v Bolons'komu procesi / Zh. Talanova // Vishha osvita Ukraini. – 2010. - № 2. – S. 22-24
12. Tarasenko V. Sociologichnij portret suchasnoi molodi: sprobа analitichnogo ogljad / V. Tarasenko // Vishha osvita Ukraini. – 2010. - № 2. – S. 59-67

Реферат

К ВОПРОСУ ВНЕДРЕНИЯ ЕВРОПЕЙСКОЙ КРЕДИТНО-ТРАНСФЕРНОЙ СИСТЕМЫ В ОРГАНИЗАЦИЮ УЧЕБНОГО ПРОЦЕССА ПРИ ИЗУЧЕНИИ СУДЕБНО-МЕДИЦИНСКОЙ СТОМАТОЛОГИИ

Бабкина Е.П., Гладарь В.Ю., Варуха К.В.

Ключевые слова: педагогическая деятельность, Болонский процесс, судебная медицина.

Реформирование высшего образования является объективной необходимостью в связи с тем, что существующий потенциал образовательной системы Украины не в полной мере отвечает новым требованиям общества. Использование Болонского процесса является одним из шагов нашего движения к европейскому сообществу. Программа по судебной медицине (стоматологии) для студентов стоматологических вузов составлена с учетом современного состояния судебно-медицинской науки, смежных медицинских и юридических дисциплин. Организация учебного процесса осуществляется по кредитно-модульной системе соответственно требованиям Болонского процесса.

Summary

ON THE QUESTION OF IMPLEMENTATION OF EUROPEAN CREDIT TRANSFER SYSTEM INTO TEACHING FORENSIC DENTISTRY

Babkina E.P., Gladar V.Yu., Varukha K.V.

Key words: educational activities, Bologna, forensic medicine.

The process of European integration covers more and more areas of life, including higher education in Ukraine and provides modernization of educational activities according to European standards and practical works of the Bologna Convention. The formation of the European higher education helped create conditions for the free movement of students, teachers and researchers, to increase mobility and expand job opportunities and increase the international competitiveness of European higher education. The Bologna process promotes out academic mobility within European Community. Ukraine supports the general understanding of the purpose and responsibilities the set out in the Bologna Declaration and subsequent communiqués in Prague, Berlin and Bergen. Important and crucial tool for the preparation of students is creating guidelines and recommendations on the structure and content of the new higher education based on competent approach to determining the content of training and implementing ECTS. The new standards should have the same structure regardless of the direction of education. The program of forensic medicine for dental students considers the current state of forensic science and related medical and legal disciplines. The educational process is carried out by the ECTS in accordance with the requirements of the Bologna process. Forensic science is a branch of science that studies the issue of medical, biological and medical-forensic nature arising in the practice of the medical and justice. Within forensic medicine there is a separate specific branch, judicial dentistry, that meet the needs of law enforcement and justice system deals with forensic events of dental character. The need to get thorough mastering knowledge in the theory and practice of forensic medicine (dentistry) grows because law enforcement agencies may employ experts, including dentists to address specific issues of dental nature. In this regard, forensic knowledge is important for dentists who, if necessary, can able to apply them in practice. Forensic Medicine (Dentistry) as an academic discipline: first, based on the knowledge that students receive by studying general biological and clinical disciplines; secondly, provides basic knowledge to implement their functioning as forensic expert by judicial legislation; thirdly, provides knowledge of legal principles of medical practice in accordance with applicable law. The program is structured into 1 module (Organization of forensics expertise and general principles of environmental factors on the human body), which includes 10 submodules. The student workload described in ECTS, students are credited with the successful assimilation of the relevant module (test credit). ECTS implemented into the educational process encourages students to the systematic study during the semester. The types of educational activities according to the curriculum consist in: a) practical training (79%); b) independent (extracurricular) work (21%). We recommend using standardized diagnostic tools of training students: tests, problem-based learning, interpretation and evaluation of the results of laboratory studies and others. The final module control is carried out on completion of the module. Assessment of students rating was carried out by multi-scale as the arithmetic mean score. During the current academic activities most students can get 120 scores.

Conclusions. Thus, the Bologna Declaration confirmed that the possibility of employment is the main issue for the higher institutions of Ukraine and Europe, as employment is an indicator of educational success.

УДК 616.61-07-082

Безрук В.В.

ФАХОВА ДУМКА ЯК ІДЕНТИФІКАТОР МОЖЛИВОСТЕЙ ВДОСКОНАЛЕННЯ ЯКОСТІ МЕДИЧНОЇ ДОПОМОГИ ПАЦІЄНТАМ З НЕФРОЛОГІЧНОЮ ПАТОЛОГІЄЮ

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

Питання якості медичної допомоги є одним із актуальних у процесі реформування галузі в Україні. Фахова (особиста, суб'єктивна) думка є одним із індикаторів реформування галузі та шляхів вдосконалення якості медичної допомоги (прийняття управлінських рішень) на регіональному рівні. Метою цього дослідження було проаналізувати особисте ставлення фахівців до процесів реформування медичної галузі та можливих шляхів вдосконалення якості медичної (нефрологічної) допомоги дитячому населенню на регіональному рівні (Чернівецькій області). За результатами анкетування встановлено, що на регіональному рівні (Чернівецькій області) серед фахівців є розуміння у необхідності та підтримка процесу реформування охорони здоров'я в державі (у т.ч. нефрологічної допомоги дитячому населенню); покращення якості медичного обслуговування. Проведене дослідження дозволить провести аргументовані заходи (управлінські рішення) щодо забезпечення якості медичної допомоги (на регіональному рівні) відповідно до вимог загальнодержавних стандартів.

Ключові слова: лікарі, соціологічне опитування.

Дана робота є фрагментом НДР: «Наукове забезпечення реалізації Європейської політики ЗДВ-21 в умовах оптимізації системи охорони здоров'я України» (термін виконання 2012-2014 рр.), № держ. реєстрації 0112U002809 та «Науковий супровід, моніторинг та оцінка моделей розвитку сфери охорони здоров'я в Україні на регіональному рівні» (термін виконання 2015-2017 рр.), № держ. реєстрації 0115U002852.

Вступ

Питання якості медичної допомоги є одним із актуальних у процесі реформування галузі в Україні. Одним із дієвих заходів у цьому процесі є стандартизація якості надання медичних послуг на галузевому та регіональному рівнях [2-5].

У відповідності до наказів МОЗ України, що регламентують основні напрямки підвищення якості та доступності медичних послуг [6, 7] та наказів Департаменту охорони здоров'я та цивільного захисту населення Чернівецької обласної державної адміністрації (ДОЗ ЧОДА) за № 5 від 03.01.2013 р. «Про створення та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги в Чернівецькій області» та Управління охорони здоров'я Чернівецької міської ради за № 48 від 13.03.2013 р. «Про затвердження локальних протоколів медичної допомоги (ЛПМД) та клінічних маршрутів дітей з діагнозом «Гострий пієлонефрит», «Гострий гломерулонефрит», «Гострі кишкові інфекції»» були розроблені та впроваджені в лікувальних закладах охорони здоров'я Чернівецької області.

Впровадження (2013-2014 рр.) ЛПМД і клінічних маршрутів пацієнтів дитячого віку із нефрологічною патологією у закладах охорони здоров'я (ЗОЗ) Чернівецької області дали позитивний результат – показники поширеності і вперше виявленої захворюваності хвороб сечостатевої системи у дітей області віком від 0 до 17-ти років знизились і вперше за останні роки не перевищували загальнодержавні [1].

Створені передумови щодо підвищення якості надання нефрологічної допомоги дитячому

населенню у Чернівецькій області потребують встановлення єдиних підходів для забезпечення принципів рівності і доступності на регіональному рівні. Наші подальші кроки у цьому напрямку ґрунтувалися на циклі безперервного покращення та уніфікації впровадження в практичну діяльність медико-технологічних документів, відповідно – фахова (особиста, суб'єктивна) думка є одним із індикаторів у реформуванні галузі та шляхів вдосконалення якості медичної допомоги (прийняття управлінських рішень) на регіональному рівні [8].

Мета дослідження

Мета дослідження – на основі анонімного анкетування проаналізувати особисте ставлення фахівців (за спеціальностями: нефрологія, педіатрія та лікар загальної практики) до процесів реформування медичної галузі та можливих шляхів вдосконалення якості медичної (нефрологічної) допомоги дитячому населенню на регіональному рівні (Чернівецькій області).

Об'єкт і методи дослідження

Для досягнення поставленої мети та у відповідності до наказу ДОЗ ЧОДА за № 646 від 08.10.2015 р. «Про вивчення відповідності до вимог стандартизації медичної допомоги дітям з нефрологічною патологією області» проведено анонімне опитування фахівців ЗОЗ Чернівецької області за спеціальностями: нефрологія, педіатрія та лікар загальної практики за спеціально розробленою анкетой. Статистичну обробку результатів проводили за стандартними методами варіаційної статистики та кореляційного аналізу

із використанням пакета комп'ютерних програм Statistica 6.0 for Windows та QuattroPro 12.0 for Windows. Вірогідність різниці оцінювали за критерієм Стьюдента при рівні $p < 0,05$.

Результати досліджень та їх обговорення

Загальна кількість респондентів – 264 лікаря,

з них: 141 лікар надає медичну допомогу на первинному рівні (лікарська амбулаторія), 123 лікаря – другий рівень надання медичної допомоги (поліклінічні установи, лікарні) Чернівецької області (рис. 1).



Рис. 1. Кількісна та якісна характеристика респондентів – фахівців (%).

Результати опитування свідчать про існуючу потребу та підтримку фахівцями Чернівецької області процесу реформування охорони здоров'я в державі, у т.ч. нефрологічної допомоги. Підтримують реорганізацію галузі шляхом створення центрів первинної медико-санітарної допомоги та госпітальних округів з урахуванням відстані транспортування пацієнтів до медичних закладів загалом 67,0% (177) респондентів – фахівців за спеціальностями: нефрологія, педіатрія та лікар загальної практики; 73,1% (193) лікарів вважають необхідною реорганізацію надання медичної допомоги дітям підліткового віку та 76,2% (201 лікар) опитуваних зазначили необхідність реорганізації у наданні нефрологічної допомоги дітям (рис. 2).

В умовах реформування галузі забезпечення високої якості медичної допомоги неможливе без «точного» (відповідно до стандартів) виконання різних видів медичної діяльності, які є безпечними та доступними [2, 3, 8].

Згідно результатів дослідження, практично

всі опитані лікарі Чернівецької області ознайомлені зі стандартами медичної допомоги (СМД) і уніфікованими клінічними протоколами медичної допомоги (УКПМД) та у своїй практичній діяльності керуються локальними протоколами медичної допомоги (ЛПМД). Також фахівці одноставно схвально відгукнулися щодо покращення якості надання нефрологічної допомоги дітям у ЗОЗ Чернівецької області із впровадженням ЛПМД та клінічних маршрутів пацієнтів. У той же час, у питанні необхідності змін (перегляду) ЛПМД з надання нефрологічної допомоги дітям у ЗОЗ Чернівецької області – думка фахівців різнилася (табл.).

Покращення якості надання нефрологічної допомоги дітям у ЗОЗ Чернівецької області ($p < 0,01$) із впровадженням локальних протоколів та клінічних маршрутів пацієнтів підтверджувалося результатами опитування фахівців щодо їх «задоволеності» якістю медичної (нефрологічної) допомоги дітям (рис. 3)

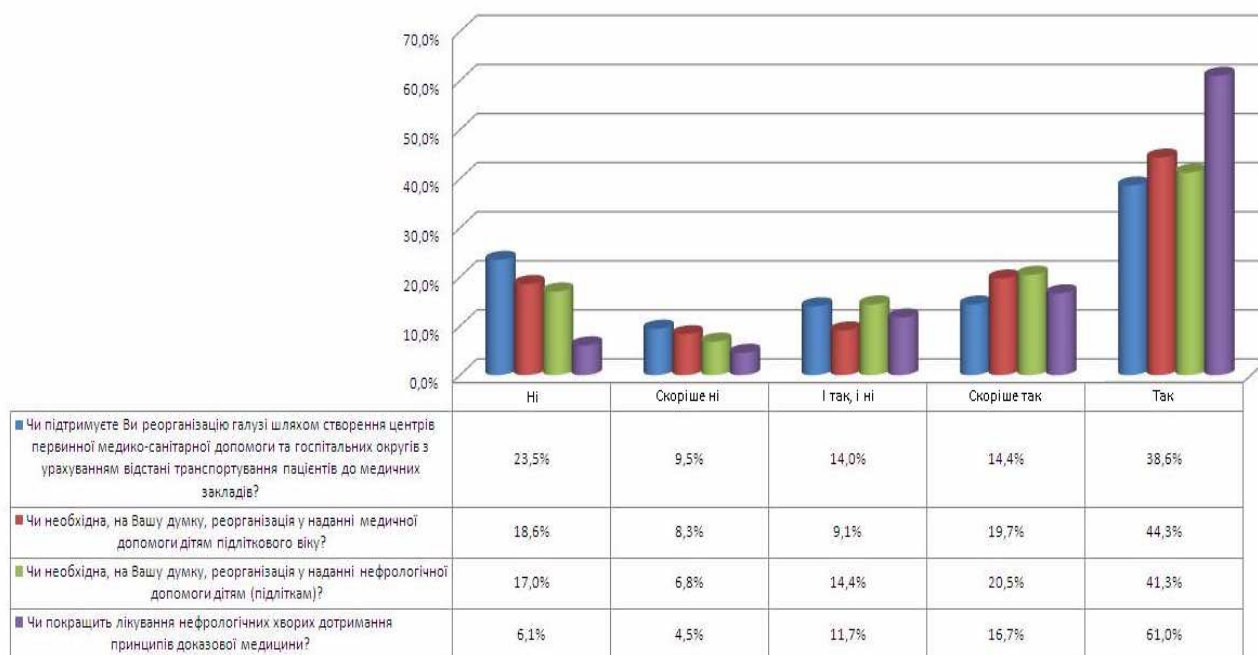


Рис. 2. Підтримка фахівцями-медиками Чернівецької області процесу реформування галузі охорони здоров'я (%).

Таблиця Використання нормативно-правових документів фахівцями-медиками Чернівецької області (%)

Питання	Відповідь			
	Так		Ні	
	Абс.	%	Абс.	%
Чи ознайомлені Ви з клінічними протоколами медичної допомоги надання медичної допомоги дітям, що затверджені МОЗ України?	263	99,6	1	0,4
Чи ознайомлені Ви з клінічними протоколами медичної допомоги надання медичної допомоги дітям із нефрологічною патологією, що затверджені МОЗ України?	257	97,3	7	2,7
Чи розроблені та впроваджені у Вашому закладі охорони здоров'я локальні клінічні протоколи надання медичної допомоги дітям із нефрологічною патологією та клінічні маршрути пацієнтів?	247	93,6	17	6,4
Чи є на Вашому робочому місці локальні клінічні протоколи медичної установи де Ви працюєте?	242	91,7	22	8,3
Чи покращилась якість надання нефрологічної допомоги дітям, у медичній установі де Ви працюєте, із впровадженням локальних протоколів та клінічних маршрутів пацієнтів?	222	84,1	42	15,9
Чи потребують, з Вашої точки зору, змін (перегляду) локальні клінічні протоколи з надання нефрологічної допомоги дітям у медичній установі де Ви працюєте?	120	45,5	144	54,5



Рис. 3. Задоволеність якістю медичної (нефрологічної) допомоги дитячому населенню у фахівців-медиків Чернівецької області із впровадженням локальних протоколів та клінічних маршрутів пацієнтів.

Таким чином, на регіональному рівні (Чернівецькій області) серед фахівців є розуміння у необхідності та підтримка процесу реформування охорони здоров'я в державі (у т.ч. нефрологічної допомоги дитячому населенню) та покращення якості медичного обслуговування.

Висновки

Серед фахівців Чернівецької області є розуміння необхідності та підтримка процесу реформування галузі (у т.ч. нефрологічної допомоги); покращення якості медичного обслуговування дитячого населення на регіональному рівні: реорганізацію галузі підтримують 67,0% опитаних фахівців; 73,1% вважають необхідною реорганізацію надання медичної допомоги дітям підліткового віку; 76,2% респондентів зазначають необхідність реорганізації у наданні нефрологічної допомоги дітям. Покращення якості надання нефрологічної допомоги дітям у закладах охорони здоров'я Чернівецької області із впровадженням локальних протоколів та клінічних маршрутів пацієнтів відмічають від 66,7% до 96,7% фахівців (залежно від підпорядкування закладу охорони здоров'я – рівень надання медичної допомоги) ($p < 0,01$).

Перспективи подальших досліджень

Для закріплення створених передумов щодо підвищення якості надання нефрологічної допомоги дитячому населенню у Чернівецькій області та встановлення єдиних підходів у забезпеченні принципів рівності і доступності на регіональному рівні є доцільними розробка та впровадження єдиних узгоджених локальних протоколів медичної допомоги та клінічних маршрутів пацієнтів з нефрологічною патологією у закладах охорони здоров'я Чернівецької області.

Література

1. Безрук В.В. Результати та ефективність впровадження локальних клінічних протоколів з надання медичної допомоги дітям та підліткам з нефрологічними захворюваннями у Чернівецькій області / В. В. Безрук, Т. П. Андрійчук, О. І. Первозванська // Український журнал нефрології та діалізу. – 2015. – №3 (47). – С. 3-6.
2. Дудіна О. О. Стан впровадження клінічних протоколів у роботу закладів педіатричної служби / О. О. Дудіна, С. І. Осташко, Т. М. Бухановська // Медичні перспективи. – 2010. – Т. XV, № 1. – С. 43-46.
3. Богомаз В. М. Індикатори якості медичної допомоги та їх роль в управлінні охороною здоров'я / В. М. Богомаз, Є. Л. Горох, О. М. Ліщишина [та ін.] // Укр. мед. часопис. – 2010. – № 1 (75). – С. 7-13.
4. Надута-Скрипник О. К. Спосіб оцінки якості первинної медичної допомоги пацієнтам диспансерних груп / О. К. Надута-

5. Скрипник, Т. В. Плужнікова, В. О. Гапон // Клінічна та експериментальна патологія. – 2012. – Т. XI, №3 (41), Ч. 2. – С. 62-66.
6. Про затвердження Концепції управління якістю медичної допомоги у галузі охорони здоров'я в Україні на період до 2020 року. Наказ МОЗ України від 01.08.2011р. №454. [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://mozdocs.kiev.ua/view.php?id=12655> (27.11.15). – Назва з екрану.
7. Про затвердження Методичних рекомендацій «Уніфікована методика розробки індикаторів якості медичної допомоги». Наказ МОЗ та АМН України від 11.03.2011 №141/21. [Електронний ресурс]. – Режим доступу: http://search.ligazakon.ua/l_doc2.nsf/link1/MOZ13158.html (27.11.15). – Назва з екрану.
8. Про затвердження Уніфікованої методики з розробки клінічних настанов, медичних стандартів, уніфікованих клінічних протоколів медичної допомоги, локальних протоколів медичної допомоги (клінічних маршрутів пацієнтів) на засадах доказової медицини (частина перша). Наказ МОЗ та АМН України № 102/18 від 19.02.2009 р. [Електронний ресурс]. – Режим доступу: http://www.moz.gov.ua/ua/portal/dn_20090219_102_.html (27.11.15). – Назва з екрану.
9. Уніфікована методика з розробки локальних протоколів медичної допомоги для закладів охорони здоров'я України. – Методичні рекомендації / А.В.Степаненко та ін. – Київ, 2012 – 38с. [Електронний ресурс]. – Режим доступу: http://www.dec.gov.ua/mtd/doc/Met_LPMD.pdf. (27.11.15). – Назва з екрану.

References

1. Bezruk V.V. Rezul'tati ta efektyvnist' vprovadzhennja lokal'nih klinichnih protokoliv z nadannja medichnoї dopomogi ditjam ta pidlitkam z nefrologichnimi zahvorjuvan'jami u Chernivec'kij oblasti / V. V. Bezruk, T. P. Andrijchuk, O. I. Pervozvans'ka // Ukrain'skij zhurnal nefrologii ta dializu. – 2015. – №3 (47). – S. 3-6.
2. Dudina O. O. Stan vprovadzhennja klinichnih protokoliv u robotu zakladiv pediatričnoї sluzhbi / O. O. Dudina, S. I. Ostashko, T. M. Buhanovs'ka // Medichni perspektivi. – 2010. – T. XV, № 1. – S. 43-46.
3. Bogomaz V. M. Indikatori jakosti medichnoї dopomogi ta ih rol' v upravlinni ohoronoju zdorov'ja / V. M. Bogomaz, E. L. Goroh, O. M. Lishhishina [ta in.] // Ukr. med. chasopis. – 2010. – № 1 (75). – S. 7-13.
4. Naduta-Skripnik O. K. Sposib ocinki jakosti pervinnoї medichnoї dopomogi pacientam dispansernih grup / O. K. Naduta-Skripnik, T. V. Pluzhnikova, V. O. Gapon // Klinichna ta eksperimental'na patologija. – 2012. – T. XI, №3 (41), Ch. 2. – S. 62-66.
5. Pro zatverdzhennja Konceptii upravlinnja jakistju medichnoї dopomogi u galuzi ohoroni zdorov'ja v Ukraini na period do 2020 roku. Nakaz MOZ Ukraini vid 01.08.2011r. №454. [Elektronnij resurs]. – Rezhim dostupu: <http://mozdocs.kiev.ua/view.php?id=12655> (27.11.15). – Nazva z ekranu.
6. Pro zatverdzhennja Metodichnih rekomendacij «Unifikovana metodika rozrobki indikatoriv jakosti medichnoї dopomogi». Nakaz MOZ ta AMN Ukraini vid 11.03.2011 №141/21. [Elektronnij resurs]. – Rezhim dostupu: http://search.ligazakon.ua/l_doc2.nsf/link1/MOZ13158.html (27.11.15). – Nazva z ekranu.
7. Pro zatverdzhennja Unifikovanoї metodiki z rozrobki klinichnih nastanov, medichnih standartiv, unifikovanih klinichnih protokoliv medichnoї dopomogi, lokal'nih protokoliv medichnoї dopomogi (klinichnih marshrutiv pacientiv) na zasadah dokazovoї medicini (chastina persha). Nakaz MOZ ta AMN Ukraini № 102/18 vid 19.02.2009 r. [Elektronnij resurs]. – Rezhim dostupu: http://www.moz.gov.ua/ua/portal/dn_20090219_102_.html (27.11.15). – Nazva z ekranu.
8. Unifikovana metodika z rozrobki lokal'nih protokoliv medichnoї dopomogi dlja zakladiv ohoroni zdorov'ja Ukraini. – Metodichni rekomendacii / A.V.Stepanenko ta in. – Kyiv, 2012 – 38 s. [Elektronnij resurs]. – Rezhim dostupu: http://www.dec.gov.ua/mtd/doc/Met_LPMD.pdf. (27.11.15). – Nazva z ekranu.

Реферат

ПРОФЕССИОНАЛЬНОЕ МНЕНИЕ КАК ИДЕНТИФИКАТОР ВОЗМОЖНОСТЕЙ СОВЕРШЕНСТВОВАНИЯ КАЧЕСТВА МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ ПАЦИЕНТАМ С НЕФРОЛОГИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИЕЙ

Безрук В.В.

Ключевые слова: врачи, социологический опрос.

Качество медицинской помощи являются одним из актуальных вопросов в процессе реформирования отрасли в Украине. Профессиональное (личное, субъективное) мнение является одним из индикаторов в реформировании отрасли и путей совершенствования качества медицинской помощи (принятие управленческих решений) на региональном уровне. Целью этого исследования было проанализировать личное отношение специалистов к процессам реформирования медицинской отрасли и возможных путей совершенствования качества медицинской (нефрологической) помощи детскому

населенню на регіональному рівні (Черновицької області). По результатам анкетування встановлено, що на регіональному рівні (Черновицької області) середі спеціалістів єсть розуміння необхідності і підтримка процесу реформування здоров'я в державі (в т.ч. нефрологічної допомоги дитячому населенню); покращення якості медичного обслуговування. Проведене дослідження дозволить провести аргументовані заходи (управлінські рішення) по покращенню якості медичної допомоги (на регіональному рівні) в відповідності з вимогами загальнодержавних стандартів.

Summary

PROFESSIONAL OPINION AS A WAY TO IDENTIFY THE APPROACHES IN IMPROVING QUALITY OF MEDICAL CARE FOR PATIENTS WITH NEPHROLOGY PATHOLOGY

Bezruk V.V.

Key words: doctors, public opinion poll.

The quality of medical care is one of the most pressing issues in the process of social reforming in Ukraine. Professional (personal, subjective) opinion is one of indicators which might contribute to reforming of the healthcare and namely to improving the quality of care (managerial decisions) at the regional level. The aim of this study was to analyze the ratio of private experts in the processes of reforming the healthcare and possible ways to improve the quality of health (nephrology) care for children at the regional level to the population (Chernivtsi region). According to the results of the survey it was found that at the regional level (Chernivtsi region) the experts demonstrated understanding of the need for health and support the reform process in the country (including nephrology care for children's population); improving the quality of care. This study will allow us to point out activities (administrative decisions) to ensure the quality of medical care (at regional level), in accordance with the requirements of national standards

УДК 614.2(477).002

Горбань А.Є.

ПІДХОДИ ДО РОЗРОБКИ АВТОМАТИЗОВАНОЇ СИСТЕМИ ОДЕРЖАННЯ ІНФОРМАЦІЇ ПРО ІННОВАЦІЙНУ ДІЯЛЬНІСТЬ В СФЕРІ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ

Український центр наукової медичної інформації та патентно-ліцензійної роботи МОЗ України (Укрмедпатентінформ), м. Київ

Існує нагальна потреба в розробці об'єктивних критеріїв оцінки очікуваного інноваційного продукту науково-дослідної роботи (НДР) ще на етапі запиту на фінансування. Мета роботи - обґрунтування підходів до створення автоматизованої системи одержання інформації про інноваційну діяльність закладів охорони здоров'я України для створення моделі прогнозу її ефективності. Проаналізовані критерії експертної оцінки інноваційного потенціалу НДР. Запропонована концептуальна модель автоматизованої інформаційної системи для забезпечення отримання та обробки інформації про НДР та прогнозування конкурентоспроможності передбачуваного до отримання інноваційного продукту – електронна форма анкети у вигляді програми «Анкета впровадження». Проаналізовані варіанти технічної реалізації системи одержання інформації. Науково-обґрунтована необхідність розробки автоматизованої інформаційної системи обліку та моніторингу інноваційної діяльності в сфері охорони здоров'я України. Проаналізовані концептуальні принципи побудови зазначеної системи. Визначена структура даних, які мають використовуватися для побудови моделі прогнозування конкурентоспроможності очікуваного інноваційного продукту.

Ключові слова: структура інноваційної продукції в медицині, прогнозування інноваційної ефективності НДР, оцінка ефективності впровадження інновацій, анкета впровадження, автоматизована інформаційна система обліку та моніторингу інноваційної діяльності в медицині.

Вступ

В результаті виконання науково-дослідних робіт (НДР), як фундаментальних, так і прикладних, отримуються наукові результати [2, розділ I, стаття 1], впровадження яких може істотно поліпшити структуру медичного обслуговування населення та якість надання медичної допомоги. За умови високої конкурентоздатності отриманих наукових результатів, процес їх впровадження в сферу охорони здоров'я України відповідає законодавчому визначенню поняття інноваційної діяльності [1, розділ I, стаття 1]. Вод-

ночас слід зазначити, що в процесі інноваційної діяльності беруть участь мінімум два типи основних суб'єктів відносин, це організації-розробники інноваційної продукції та організації, що використовують (впроваджують) цю продукцію. У відповідності до прийнятих в інноваційній діяльності понять, господарські організації з визначеною галуззю діяльності й типом функціонування, спеціальне цільове призначення якого орієнтовано на створення та впровадження наукової конкурентоспроможної продукції, називаються інноваційною структурою [4].

У сфері охорони здоров'я України до складу інноваційних структур доцільно віднести наукові колективи, що організаційно об'єднані в науково-дослідні установи, діяльність яких має медичне спрямування, і вищі медичні (фармакологічний) навчальні заклади, з іншого боку - заклади охорони здоров'я, незалежно від спеціалізації та відповідності рівню надання медичної допомоги. Враховуючи наявність двох поверхів системи підпорядкування та фінансування (державний та комунальний) суб'єктів та об'єктів взаємовідносин у медичній сфері України, раціонально визначати інноваційні структури центрального та регіонального рівнів.

Питому вагу для забезпечення ефективної роботи інноваційних структур у медичній сфері обіймає організація руху сучасної медичної інформації між суб'єктами відносин та якість її контенту.

На теперішній час Міністерством охорони здоров'я України видані нормативні документи щодо підвищення якості наукового результату та контенту медичної інформації шляхом легітимізації їх виміру за допомогою міжнародних критеріїв доказової медицини та введення сучасних правил щодо структурування наукової звітної інформації [7].

Водночас, зі зростанням обсягів медичної інформації, постають питання прискорення її обробки та забезпечення швидкості її руху між суб'єктами інноваційних структур. Збільшується обсяг матеріалів, який треба досліджувати управлінцям сфери охорони здоров'я для прогнозування конкурентоспроможності очікуваного наукового результату та інноваційного продукту. Зростає вірогідність припущення помилок при прийнятті управлінських рішень щодо планування виконання розробок.

В сучасному світі при виникненні проблем зі

збільшенням обсягів інформації, що потребує дослідження та мінімізації ризиків прийняття помилкових управлінських рішень, застосовують інструментарій автоматизованої обробки інформації, в тому числі математичні моделі прогнозування [5].

Мета дослідження

Обґрунтування підходів до побудови автоматизованої системи одержання інформації про інноваційну діяльність закладів охорони здоров'я України (далі – Система) для створення моделі прогнозу її ефективності.

Об'єкт і методи дослідження

До об'єктів дослідження віднесені законодавчі акти та нормативні документи галузевого рівня, оформлені засоби наукової комунікації та звітні результати про використання наукової продукції в сфері охорони здоров'я України. Розробка структурних компонентів Системи виконана з використанням програми Microsoft Visio 2010.

Результати досліджень та їх обговорення

В результаті виконання НДР, як фундаментальних, так і прикладних, отримуються наукові результати що можуть бути оформлені в наукову продукцію, яка, у свою чергу, має інноваційну складову та високу конкурентоздатність. Зазначення такої діяльності визначається як інноваційна і, як наслідок, отримується інноваційна продукція. Інноваційна продукція в сфері охорони здоров'я України відрізняється за своїми типами та має логічний структурний розподіл, виходячи з напрямку її використання. Структурний розподіл інноваційної продукції в сфері охорони здоров'я України представлено на рис. 1.

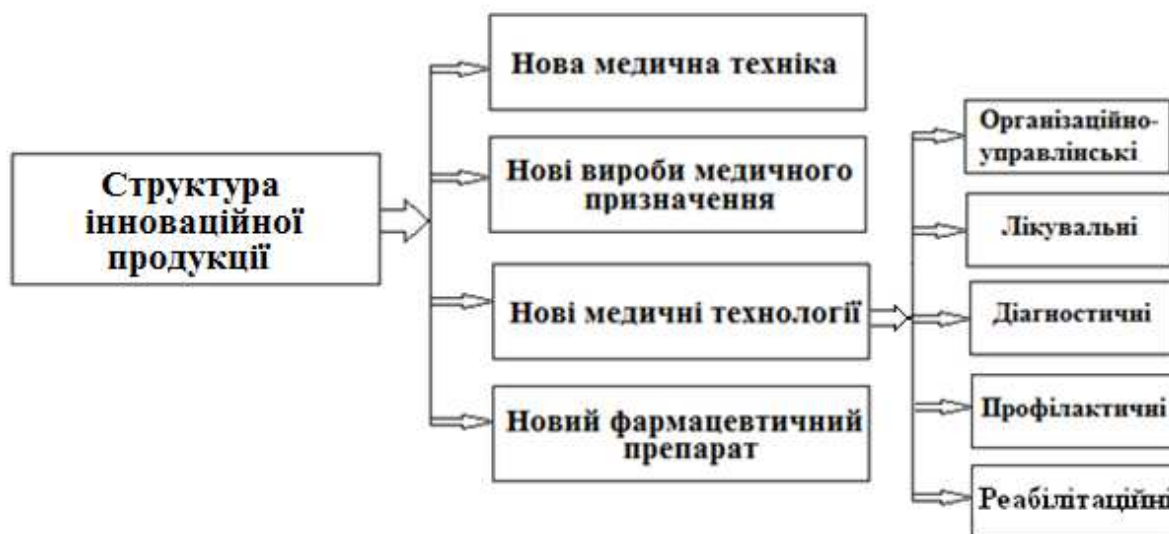


Рис. 1. Структура інноваційної продукції в сфері охорони здоров'я України.

НДР, що виконуються за кошти державного бюджету, повинні бути завершені з одержанням наукових результатів, які мають бути зареєстровані, обліковані та ефективно впроваджені в сферу охорони здоров'я [3, статті 8, 11]. Ще на етапі проходження процедури формування Запиту на фінансування НДР проводиться експертиза, яка визначає можливість та доцільність асигнування державних коштів на проведення запропонованих досліджень. Ключове значення для прийняття відповідних рішень має прогнозування конкурентоспроможності передбаченого до отримання інноваційного продукту та медичні, соціальні, економічні результати від його впровадження (далі – Прогнозування).

На даний час управлінцями сфери охорони здоров'я України використовується метод експертних оцінок. Попри високий рівень компетенції фахівців, які здійснюють відповідні оцінювання, зростає обсяг інформації, що потребує синтетичної обробки. Фактично оцінюється інноваційний потенціал НДР та здійснюється подальше Прогнозування. На даний час, при експертних оцінюваннях використовуються наступні критерії:

1. Наявний досвід розробників, рівень компетенції та міжнародне визнання.
2. Наявне ресурсне забезпечення, у тому числі ефективність міжнародної комунікації.
3. Можливість використання даного виду інноваційної продукції для вирішення актуальних проблем медичної сфери.
4. Рівень рентабельності (соціально-економічної ефективності), що прогнозується.
5. Можливість реєстрації охоронного документу на об'єкт права інтелектуальної власності.
6. Очікуваний ступінь перспективності медичних технологій (революційність або високий ступінь новизни).
7. Конкурентоспроможність наукової продукції.
8. Можливе здійснення міжнародного трансферу чи комерціалізації інноваційного продукту.
9. Можливість залучення позабюджетних коштів та організації багатоканального фінансування розробки, тощо.

Експертна оцінка, як зазначалося вище, проводиться висококваліфікованими спеціалістами відповідного профілю, але має в своєму складі суб'єктивний компонент. В сучасних умовах, враховуючи зростання швидкості та обсягів інформаційних потоків, що потребують аналізу, та дефіцит часу на прийняття рішень, назріла необхідність розробки та використання допоміжного інструментарію обробки інформації та моделювання (прогнозування) наслідків реалізації прийнятих рішень, особливо у бюджетній сфері [3]. Слід зазначити, що використання зазначеного інструментарію посилює суб'єктивний компонент у прийнятих експертних рішеннях.

Для підвищення якості експертизи та, відповідно, інноваційного потенціалу НДР, окрім існуючих на теперішній час критеріїв оцінки, необхідно розробити нові, які дозволять кількісно

прогнозувати ефективно впровадження. Для цього можуть бути використані різні математичні методи, наприклад факторний аналіз або нечітка логіка, що дозволить створити відповідні моделі, прогнозувати ефективність НДР ще на етапі запиту на фінансування та управляти процесом її виконання.

Для створення моделі автоматизованого Прогнозування (далі - Модель) потрібно використовувати сучасні методи інтелектуального аналізу даних та математичного моделювання [5], що, крім вищенаведеної інформації (пункти 1-9), передбачає проведення обробки додаткової інформації, яка має кількісний вимір.

Модель може бути побудована з використанням інформації про попередньо отримані наукові продукти, що вже були розроблені цим дослідним колективом або іншими, які вирішували схожі задачі. Причому обов'язково необхідно враховувати зворотну інформацію від суб'єктів, що використовують розроблений продукт у період трьох років після завершення його розробки [8] у кількісному вимірі. Для отримання інформації, яка може бути використана для створення прогнозної моделі, розроблено Анкету, яка враховує означені аспекти, та форму, за якою подається інформація про НДР. На рис. 2 представлено структуру даних, які використовуються для побудови Моделі.

На рис. 3 наведено основні аспекти, за якими оцінюють ефективність впровадження інновацій, які є результатом НДР, та зв'язки між ними.

Зупинимося на кожному з аспектів та дамо їх стислу характеристику в залежності від виду НДР (фундаментальна, прикладна або пошукова, яка виконується на ініціативних засадах).

При виконанні фундаментальних НДР, які визначають науковий рівень держави у світовому рейтингу та мають на меті отримання нових знань, основними одержаними ефектами можуть бути науковий та медичний, інші також можуть бути отримані, як результат перших двох.

Для оцінки та подальшого використання для прогнозування ефективності фундаментальних НДР, окрім експертних, пропонується введення кількісних критеріїв оцінки. До них можна віднести кількість наукових статей, які надруковано в фахових виданнях, що мають характеристику цитування, захищених дисертацій (на здобуття наукового ступеня доктора та кандидата наук), виданих монографій тощо. Причому для підвищення якості такої оцінки потрібно розробити певні вагові коефіцієнти, які будуть враховувати рівень публікації (в іноземних виданнях; вітчизняних виданнях, що входять до наукометричних баз; видання, які рекомендовані ДАК України, інші видання). Окрім цього, потрібно враховувати, що наукові результати фундаментальної НДР можуть закласти основу для подальшого виконання прикладного дослідження, що також необхідно оцінювати кількісно.

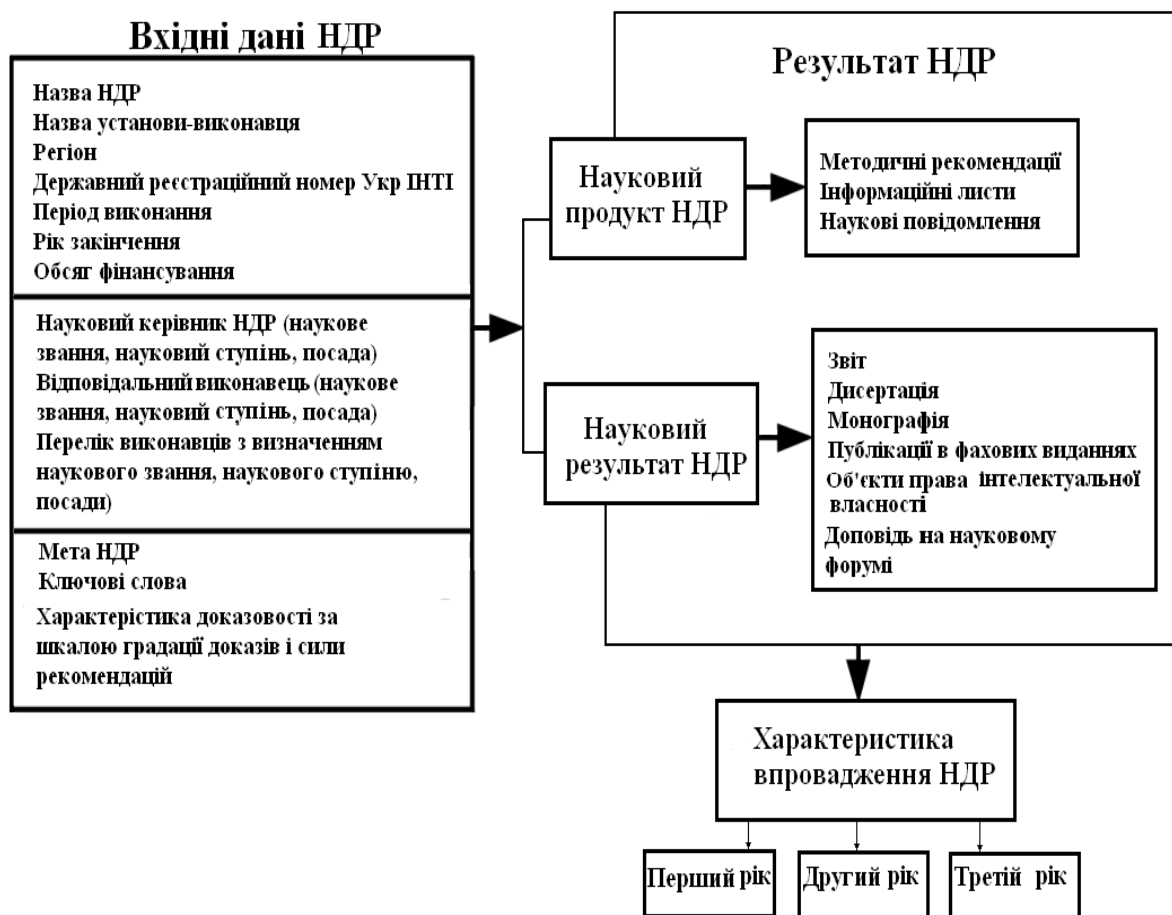


Рис. 2. Структура даних, які використовуються для побудови моделі прогнозування конкурентоспроможності передбаченого до отримання інноваційного продукту.



Рис. 3. Структура взаємозв'язків основних аспектів ефективності інновацій в сфері охорони здоров'я.

Прикладним НДР властиві всі запропоновані критерії виміру ефективності, але в різному ступені. Соціальна та економічна значущість визначаються за допомогою відповідної методології [9]. Медична ефективність вимірюється за результатами обробки інформації, що міститься в «Актах впровадження». Крім того, при кількісній обробці інформації про медичну ефективність можуть використовуватися дані про включення інноваційних продуктів у медико-технологічні документи зі стандартизації медичної допомоги [6].

Потреба в необхідних даних може бути оперативно задоволена шляхом створення інформаційної системи, що забезпечує збір та обробку

інформації відповідно розробленій структурі даних (рис. 2). В ході досліджень нами було розроблено два варіанти технічної реалізації інформаційної системи.

В першому варіанті передбачається, що електронна форма анкети буде розміщена на сайті у вигляді програми («Анкета впровадження»), яку відповідальна особа з організації, що повинна надати інформацію, буде завантажувати на свій комп'ютер, заповнювати та надсилати для обробки в Український центр наукової медичної інформації та патентно-ліцензійної роботи МОЗ України (далі – Укрмедпатентінформ) у вигляді файлу на адресу електронної скриньки (рис. 4).

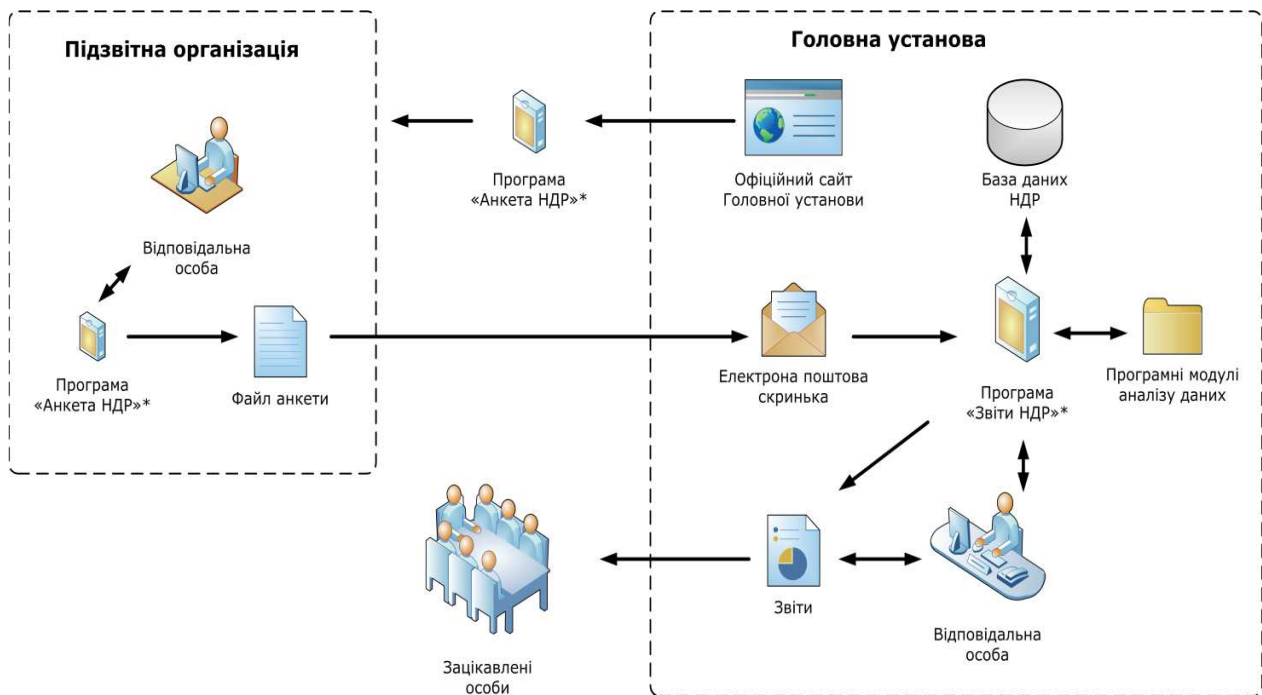


Рис. 4. Схема алгоритму одержання інформації з використанням електронної пошти.

Після того, як заповнений файл потрапляє до електронної скриньки, його обробка може бути виконана як в ручному режимі, так і за допомогою програми «Звіт», що дозволяє формувати базу даних, проводити обробку інформації, фо-

рмувати звіти згідно запитам.

Другим варіантом організації автоматизованої системи одержання інформації є система з використанням Web-додатку (рис. 5).

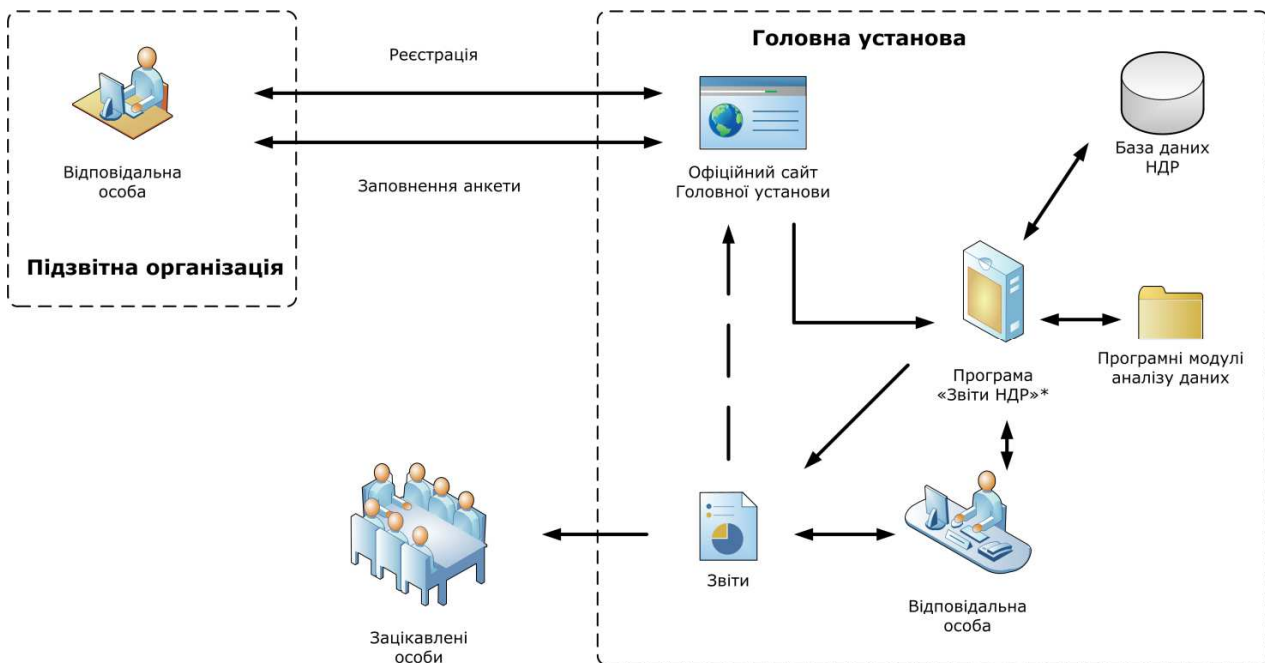


Рис. 5. Схема алгоритму одержання інформації з використанням Web-додатку.

Відповідно до алгоритму (рис. 5) фахівець, що має заповнювати звітну інформацію, заходить на сайт Укрмедпатентінформу і реєструється на ньому, після чого на його e-mail надсилається лист з логіном і паролем. Особа, що має звітувати про виконані НДР, на спеціальній web-

сторінці вводить свій логін і пароль та отримує доступ до форми вводу даних в анкету. Після закінчення введення дані автоматично вносяться до бази даних анкет. Відповідальна особа Укрмедпатентінформу зі свого автоматизованого робочого місця заходить на сайт Укрмедпатенті-

нформу і вводить свій логін і пароль та отримує можливість в автоматичному режимі аналізувати анкети, створювати і розповсюджувати інформацію.

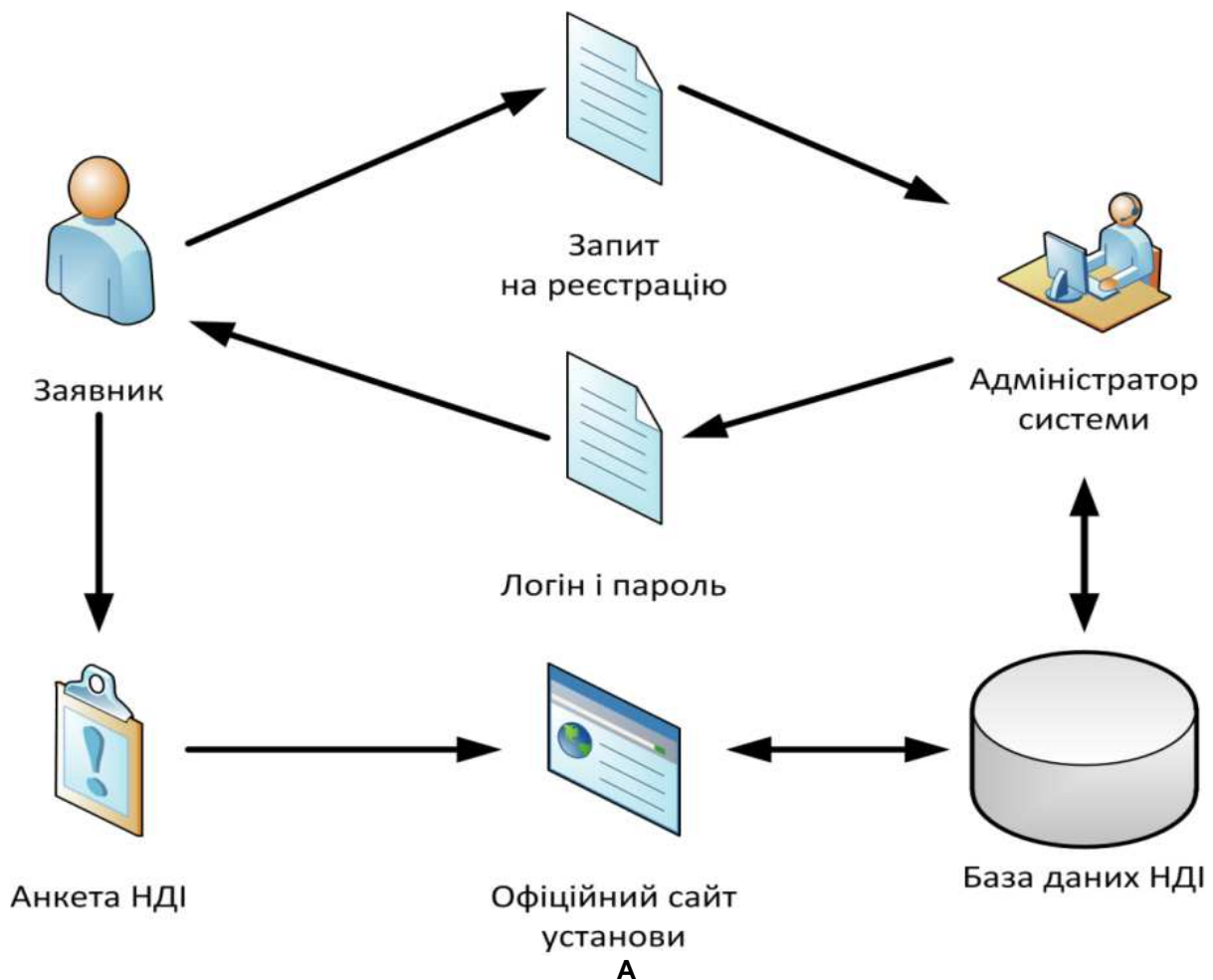
Обидві варіанти технічної реалізації збору інформації мають певні недоліки та переваги. При використанні першого варіанту перевагами є: відсутність необхідності захисту інформації, яка збирається, оскільки ці питання вирішує розробник електронних поштових сервісів; реалізація не потребує додаткових технічних та людських ресурсів; доступ до інформації у будь-який час. До недоліків можна віднести необхідність завантаження програми в комп'ютер відповідальної особи підзвітної організації, що може супроводжуватися певними складнощами, наприклад, невідповідністю можливостей комп'ютера потребам програми, необхідністю встановлення додаткового програмного забезпечення на комп'ютер. Окрім того, у такому вигляді програма може застарівати, що потребує її переробки відповідно новим виникаючим потребам.

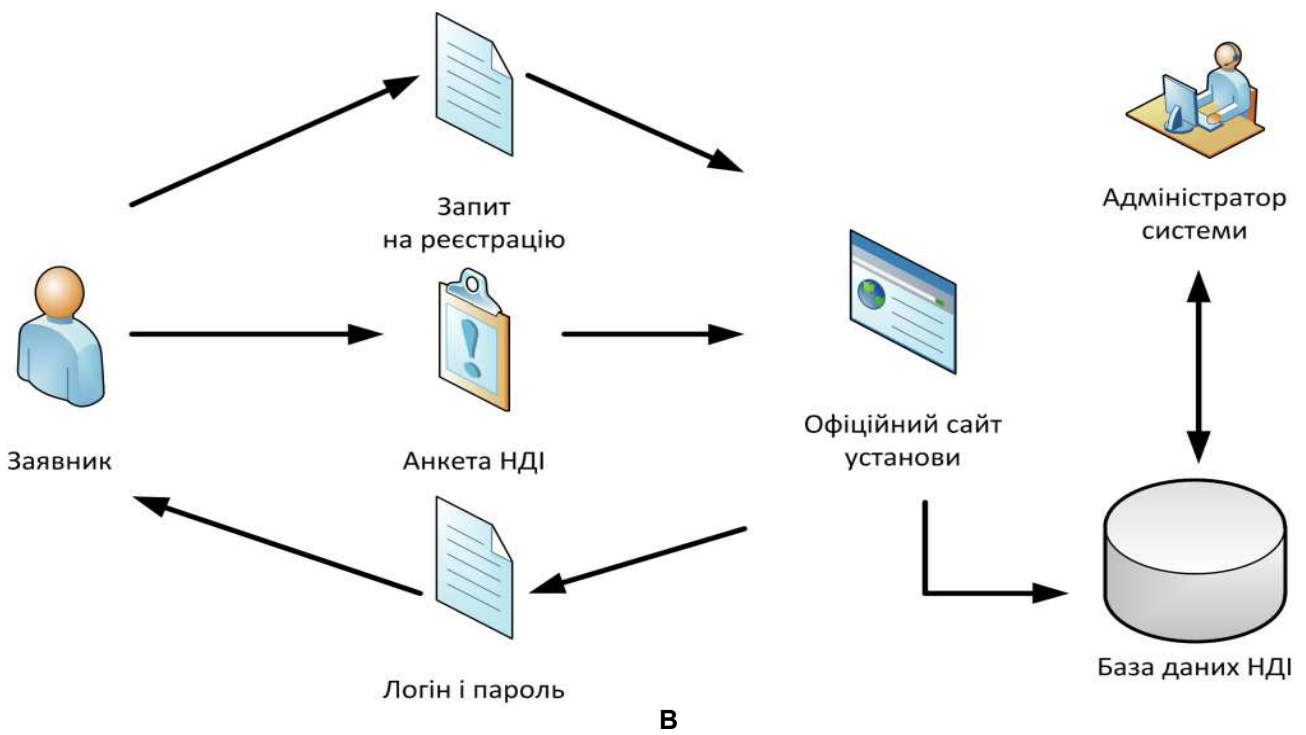
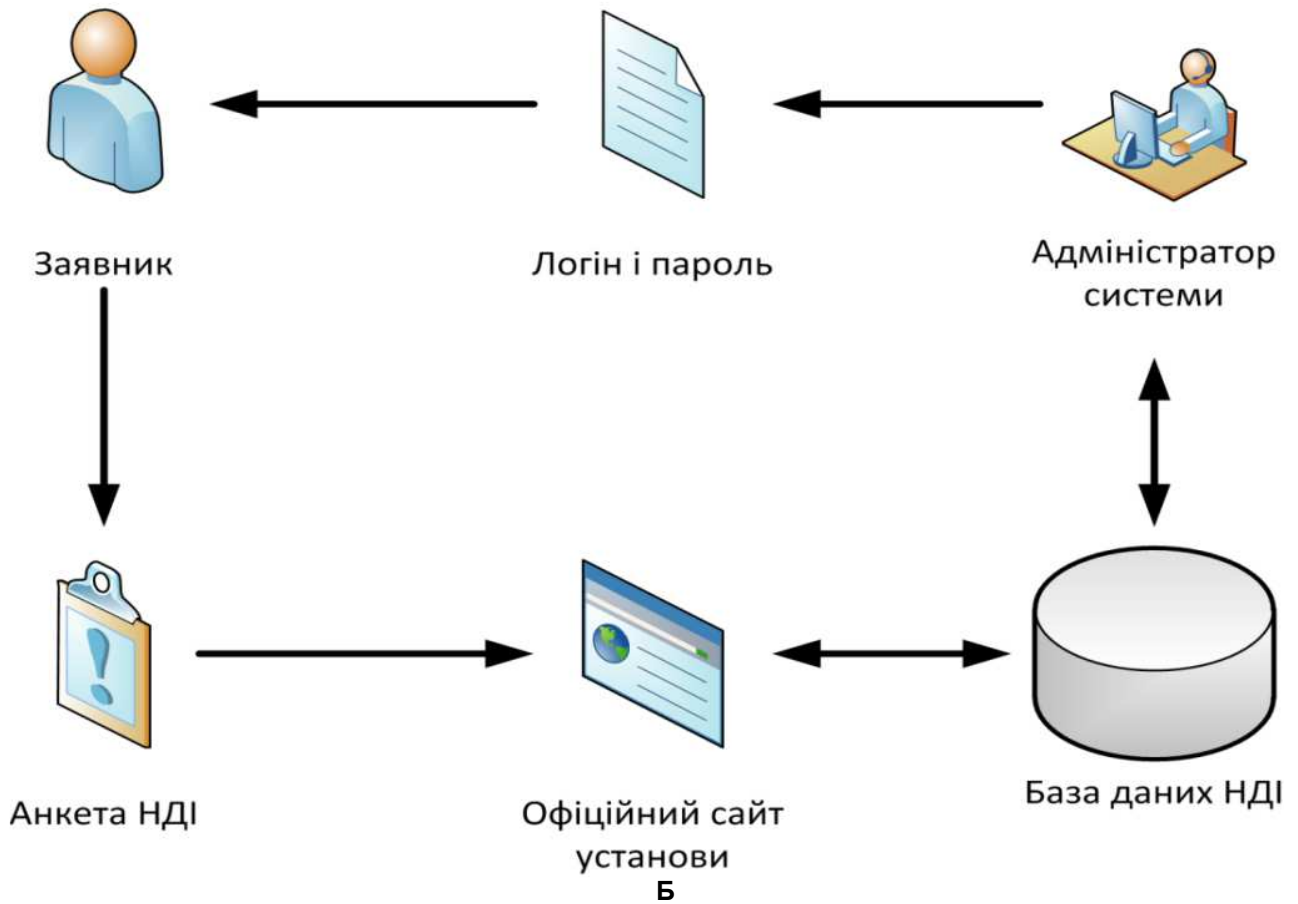
Другий варіант технічної реалізації системи

одержання інформації з використанням web-додатку має наступні переваги: не потрібно завантажувати форму анкети в комп'ютер, всі необхідні операції можна зробити безпосередньо на сайті; анкета не застаріває, оскільки її можливо коригувати централізовано; немає потреби навчати користувачів роботі з формою, оскільки вона має стандартний вигляд. Серед недоліків можна зазначити необхідність відокремленого серверу, постійного доступу до Інтернету та запровадження додаткових мір щодо захисту інформації.

Враховуючи вищевикладене ми дійшли висновку, що потрібне забезпечення обох варіантів реалізації анкети, що дозволить обирати потрібний в кожному конкретному випадку.

При використанні другого варіанту одержання інформації - з використанням web-додатку постає питання оптимізації цього процесу. На наш погляд, можливі декілька варіантів (рис. 6) взаємодії Заявника (підзвітної особи) та Адміністратора системи.





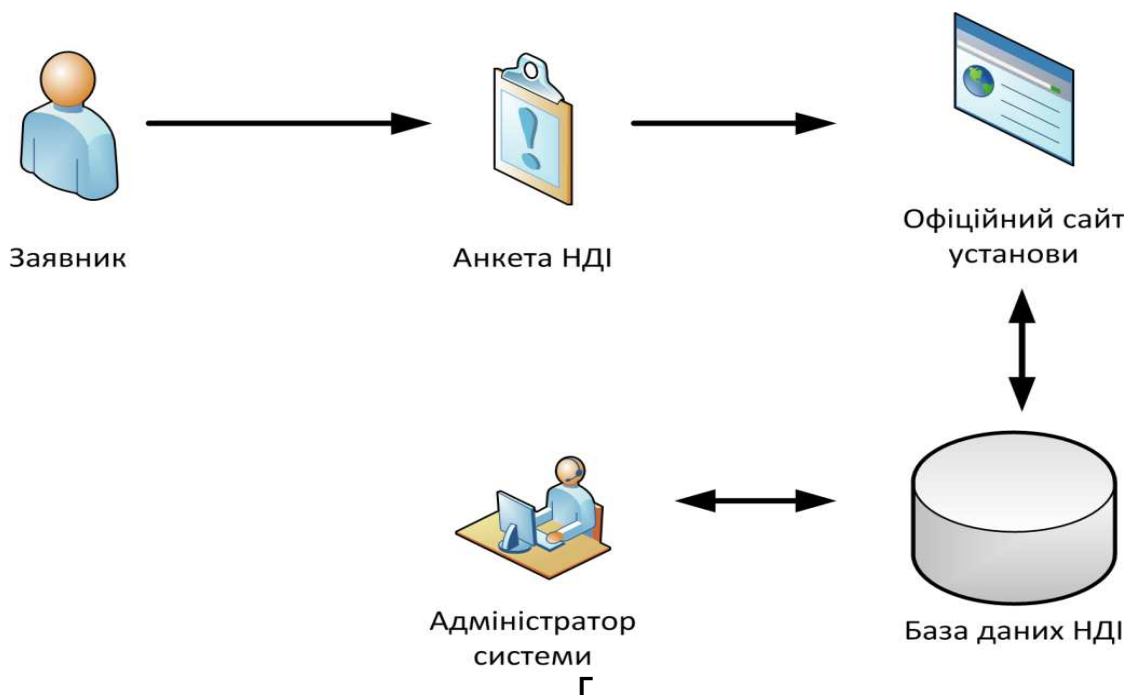


Рис. 6. Варіанти взаємодії підзвітної особи та Адміністратора інформаційної системи при заповненні форми анкети.

При варіанті «А» (рис. 6) Заявник заповнює та надсилає запит на реєстрацію безпосередньо Адміністратору, який у відповідь надсилає йому логін та пароль. Після цього Заявник входить на сайт та заповнює форму. У цьому варіанті потрібна постійна, або у конкретний час, присутність Адміністратора, оскільки взаємодія здійснюється у ручному режимі, що є певним недоліком організації.

При варіанті «Б» Адміністратор надсилає пароль та логін без попереднього запиту Заявника, що спрощує взаємодію, однак має суттєві недоліки, оскільки невідомо, чи отримана інформація і хто її отримав. Відсутність зворотного зв'язку робить даний варіант несприятливим.

При варіанті «В» Адміністратор сайту не бере участі в процесі реєстрації Заявника, а лише контролює заповнення бази даних та працює з нею. Реєстрація здійснюється автоматично.

При варіанті «Г» Заявник виходить на сайт без реєстрації, заповнює анкету, яка поступає в базу даних. В цьому випадку, як і у попередньому, Адміністратор лише контролює заповнення бази даних та працює з нею. Така реалізація має певні недоліки, оскільки невідомо, хто і що робив на сайті.

Таким чином, з проаналізованих варіантів тільки «А» та «В» можуть бути використані в системі. Вибір одного з них залежить від технічних та кадрових можливостей установи, що збирає інформацію.

Після розробки та випробування інформаційної системи буде одержано потрібну інформацію про НДР (рис. 2), яка використовується для розробки моделі прогнозу конкурентоспроможності передбаченого до отримання інноваційного продукту та медичні, соціальні, економічні результати від його впровадження. Ця модель буде вико-

ристовуватися сумісно з оцінками експертів на етапі планування НДР.

Висновки

Таким чином, за результатами проведених досліджень можна зазначити, що існує нагальна потреба в розробці об'єктивних критеріїв оцінки очікуваного інноваційного продукту НДР ще на етапі Запиту на фінансування, що дозволить доповнити експертні оцінки та відібрати найбільш перспективні роботи, підвищити ефективність витрачання бюджетних коштів, здійснювати контроль та управлінські впливи на етапах їх виконання. Для побудови прогнозової моделі інноваційної ефективності НДР необхідні кількісні показники, які можуть бути одержані за допомогою розробленої нами анкети. Автоматизовану систему збору інформації про НДР може бути реалізовано двома способами, обидва з яких мають певні недоліки та переваги. Вибір конкретного варіанту реалізації системи залежить від технічних можливостей установи, її кадрового потенціалу та питань захисту інформації.

Перспективи подальших досліджень

Після проведення технічних випробувань та доопрацювання, розроблена автоматизована інформаційна система може бути запропонована для введення у промислову експлуатацію в сфері охорони здоров'я України.

Література

1. Закон України «Про інноваційну діяльність» (від 04 липня 2002 року №40-IV, із змінами) - [Електронний ресурс]. – Режим доступу: zakon.rada.gov.ua/go/40-IV
2. Закон України «Про наукову і науково-технічну діяльність» (від 13 грудня 1991 року № 1977-XII, із змінами) - [Електронний ресурс]. – Режим доступу: zakon.rada.gov.ua/go/1977-XII

3. Закон України «Про науково-технічну інформацію» (від 25.06.1993 року №3322-XII, із змінами) - [Електронний ресурс]. – Режим доступу: zakon0.rada.gov.ua/go/3322-XII
4. Економічно-правові теоретичні та практичні аспекти переходу економіки України на інноваційну модель розвитку: монографія / [О.П. Орлюк, О.Б. Бутнік-Сіверський, Н.М. Мироненко та ін.] - К. : Лазурит- Поліграф, 2010. - 416 с.
5. Мезенцева Л.В. Математическое моделирование в биомедицине / Л.В. Мезенцева, С.С. Перцов // Вестник новых медицинских технологий. - 2013. – Том 20, Вып. № 1. – С. 11-14.
6. Наказ МОЗ України «Про створення та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги в системі Міністерства охорони здоров'я» від 28.09.2012 р. №751, зареєстрований 29.11.2012 р. в Міністерстві юстиції України за №№2001/22313, 2002/22314, 2003/22315, 2004/22316.
7. Наказ МОЗ України та НАМН від 13.11.2013 року №969/97 «Про удосконалення впровадження досягнень медичної науки у сферу охорони здоров'я», зареєстрованого 05.12.2013 р. в Міністерстві юстиції України за №2068/24600.
8. Порядок формування і виконання замовлення на проведення фундаментальних наукових досліджень, прикладних наукових досліджень та виконання науково-технічних (експериментальних) розробок за рахунок коштів державного бюджету», затверджений постановою Кабінету Міністрів України від 25 серпня 2004 р. № 1084.
9. Чоп'як В.В. Інноваційні методи впровадження результатів наукової діяльності в практичну медицину : методичні рекомендації, затверджені МОЗ України / Чоп'як В.В., Гутор Т.Г., Фітькало О.С. – К., 2015- 32 с.
2. Zakon Ukraїni «Pro naukovu i naukovo-tehnichnu dijial'nist'» (vid 13 grudnja 1991 roku № 1977-HII, iz zminami) - [Elektronnij resurs]. – Rezhim dostupu: zakon.rada.gov.ua/go/1977-HII
3. Zakon Ukraїni «Pro naukovo-tehnichnu informaciju» (vid 25.06.1993 roku №3322-HII, iz zminami) - [Elektronnij resurs]. – Rezhim dostupu: zakon0.rada.gov.ua/go/3322-XII
4. Ekonomichno-pravovi teoretichni ta praktichni aspekti perehodu ekonomiki Ukraїni na innovacijnu model' rozvitku: monografija / [O.P. Orljuk, O.B. Butnik-Sivers'kij, N.M. Mironenko ta in.] - K. : Lazurit- Poligraf, 2010. - 416 s.
5. Mezenceva L.V. Matematicheskoe modelirovanie v biomedicine / L.V. Mezenceva, S.S. Percov // Vestnik novyh medicinskih tehnologij. - 2013. – Tom 20, Vyp. № 1. – S. 11-14.
6. Nakaz MOZ Ukraїni «Pro stvorennja ta vprovadzhennja mediko-tehnologichnih dokumentiv zi standartizacij medichnoї dopomogu v sistemі Ministerstva ohoroni zdorov'ja» vid 28.09.2012 r. №751, zareestrovaniј 29.11.2012 r. v Ministerstvi justicij Ukraїni za №№2001/22313, 2002/22314, 2003/22315, 2004/22316.
7. Nakaz MOZ Ukraїni ta NAMN vid 13.11.2013 roku №969/97 «Pro udoskonalennja vprovadzhennja dosjagnen' medichnoї nauki u sferu ohoroni zdorov'ja», zareestrovanoгo 05.12.2013 r. v Ministerstvi justicij Ukraїni za №2068/24600.
8. Porjadok formuvannja i vikonannja zamovlennja na provedennja fundamental'nih naukovih doslidzhen', prikladnih naukovih doslidzhen' ta vikonannja naukovo-tehnichnih (eksperimental'nih) rozrobok za rahunok koshtiv derzhavnogo bjudzhetu», zatverdzenij postanovoju Kabinetu Ministriv Ukraїni vid 25 serpnja 2004 r. № 1084.
9. Chop'jak V.V. Innovacijni metodi vprovadzhennja rezultativ naukovoї dijial'nosti v praktichnu medicinu : metodichni rekomendacii, zatverdzeni MOZ Ukraїni / Chop'jak V.V., Gutor T.G., Fit'kalo O.S. – K., 2015- 32 s.

References

1. Zakon Ukraїni «Pro innovacijnu dijial'nist'» (vid 04 lipnja 2002 roku №40-IV, iz zminami) - [Elektronnij resurs]. – Rezhim dostupu: zakon.rada.gov.ua/go/40-IV

Реферат

ПОДХОДЫ К РАЗРАБОТКЕ АВТОМАТИЗИРОВАННОЙ СИСТЕМЫ ПОЛУЧЕНИЯ ИНФОРМАЦИИ ОБ ИННОВАЦИОННОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ В СФЕРЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ УКРАИНЫ

Горбань А.Е.

Ключевые слова: структура инновационной продукции в медицине, прогнозирование инновационной эффективности НИР, анкета внедрения, автоматизированная информационная система учета и мониторинга инновационной деятельности в медицине.

Существует насущная потребность в разработке объективных критериев оценки ожидаемого инновационного продукта научно-исследовательской работы (НИР) еще на этапе запроса на финансирование. Цель работы - обоснование подходов к созданию автоматизированной системы получения информации об инновационной деятельности учреждений здравоохранения Украины для создания модели прогноза ее эффективности. Проанализированы критерии экспертной оценки инновационного потенциала НИР. Предложена концептуальная модель автоматизированной информационной системы для обеспечения сбора и обработки информации о НИР и прогнозирования конкурентоспособности предполагаемого к получению инновационного продукта - электронная форма анкеты в виде программы «Анкета внедрения». Проанализированы варианты технической реализации системы получения информации. Научно обоснована необходимость разработки автоматизированной информационной системы учета и мониторинга инновационной деятельности в сфере здравоохранения Украины. Проанализированы концептуальные принципы построения указанной системы. Определена структура данных, которые должны использоваться для построения модели прогнозирования конкурентоспособности ожидаемого инновационного продукта.

Summary

APPROACHES TO THE DEVELOPMENT OF AUTOMATED DATA ACQUISITION SYSTEM ON INNOVATION IN HEALTH CARE OF UKRAINE

Gorban A.E.

Key words: structure of innovative products in medicine, predicting of effectiveness of innovative data acquisition system, questionnaire of implementation, automated information system of registration and monitoring of innovation in medicine.

There is an urgent need in the development of objective criteria for assessing the expected innovative product of research and development work at the stage of the request for funding. Objectives. The study was aimed to provide justification of approaches in creating an automated system for obtaining information on the innovation of health care institutions of Ukraine to create forecasting models of its effectiveness. Results and discussion. We analyzed the criteria of expert assessment of innovative potential of data acquisition system. A conceptual model of the automated information system for collecting and processing information and forecasting the competitiveness of the alleged receivable innovative product as an electronic form of the questionnaire in the form of the program "Questionnaire of implementation" are propose. The structure of the data is used to construct a model predicting the expected competitive innovative product. Conclusion. Research substantiates the necessity of developing an automated information system for recording and monitoring of innovation in the sphere of health care of Ukraine.

УДК 615.075.8.

Горчакова Н.О., Чекман І.С.

НАУКОВО-МЕТОДИЧНІ ОСНОВИ ВИКЛАДАННЯ ФАРМАКОЛОГІЇ СЛУХАЧАМ НА ФАКУЛЬТЕТІ ПІДВИЩЕННЯ КВАЛІФІКАЦІЇ ВИКЛАДАЧІВ

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ

Робота присвячена особистісно-орієнтованому навчанню слухачів на факультеті підвищення кваліфікації викладачів на кафедрі фармакології Національного медичного університету імені О.О. Богомольця. Наведені приклади інформаційної і організаційної діяльності викладачів кафедри, застосування інформаційних ресурсів, підручників, посібників слухачам медичних ВНЗ України, а також медичних училищ і коледжів.

Ключові слова: підвищення кваліфікації викладачів, інформаційні технології, підручники, посібники, лекції.

Дана робота є фрагментом НДР «Експериментальне обґрунтування комбінованого застосування кардіотропних препаратів» № держ. реєстрації 0111U009417.

У світі нового Закону України про вищу освіту головними стратегічними напрямками діяльності викладачів, що працюють зі слухачами факультетів підвищення кваліфікації, є поліпшення якості підготовки шляхом удосконалення педагогічного та наукового процесів з урахуванням застосування нових технологій [11]. На кафедрі фармакології слухачів знайомлять з цілим набором інформаційних технологій, які вони можуть впроваджувати в педагогічний процес, а саме з програмованим навчанням, експертними системами, мультимедіа, імітаційним моделюванням в ситуаційних завданнях, що може допомогти в подальшій діяльності викладачам підвищити пізнавальний інтерес та творчу активність студентів [5].

Особистісно орієнтоване навчання слухачів сприяє максимальному розвитку їх творчих навчальних здібностей, вихованню самостійного мислення, індивідуальної відповідальності, якості подальшої професійної підготовки студентів. Слухачі відзначають позитивні основи при виконанні самостійних завдань: надання можливості творчої самореалізації особистості, можливість пізнання нового для отримання додаткових знань, більш глибоке засвоєння матеріалу, розвиток індивідуальних якостей особистості, вироблення своєї точки зору з питання, що вивчається [4]. Необхідно оновити навчально-методичну документацію для факультету підвищення кваліфікації, створити моделі віртуальної реальності, модернізувати викладання матеріалу слухачам з метою формування клінічного мислення, тобто забезпечити сприйняття теоретичних і деяких практичних навичок з фармакології. Особливе значення слід надати складанню учбових програм кожної кафедри для підвищення кваліфікації викладачів з урахуванням актуалізації, більшої практичної спрямованості, упровадженню симуляційного навчання, дистанційних технологій та інтерактивних методів навчання [13].

Слухачі факультету підвищення кваліфікації викладачів на кафедрі фармакології двічі проходять тестовий контроль. Двічі проведений контроль дозволяє вимірювати навчальні досягнення

зі спеціальних набутих знань по фармакології в динаміці, оцінивши динаміку якості навчання слухача на кафедрі [1]. На кафедрі фармакології знайомлять з двома формами тестів, але в першу чергу з тими, які складені за вимогами «КРОК» та мають коротку однозначну відповідь. Однак показують і тести, що мають складні відповіді, які потребують розвинутого логічного мислення [10]. Хоча перевагою є комп'ютерне тестування, мала кількість комп'ютерів на кафедрі вимагає проведення паперового тестування. Однак і таке тестування дозволяє скласти достовірну думку про знання слухачів.

Зважаючи на реалізацію європейських засад неподільності викладання, навчання та дослідницької роботи, що проголошується на навчально-практичних конференціях слухачів ФПК, на кафедрі фармакології на першому занятті знайомлять з основами наукових досліджень кафедри [3]. Головним загальнодержавним підручником, рекомендованим слухачам ФПК як III-IV, так і I-II ступеню акредитації є «Фармакологія» [18]. В зв'язку з тим, що на сьогодні відмічена загальноєвропейська тенденція, що є і в Україні, до збільшення чисельності осіб старших вікових груп серед населення України, слухачів ФПК знайомлять з підручником «Геріатрична фармакологія», що був підготовлений і надрукований викладачами кафедр фармакології Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця та Запорізького державного медичного університету [15]. Крім того, на рівні найсучасніших досягнень науки і практики із застосуванням термінології за новими міжнародними номенклатурами підготовлений підручник «Загальна фармакологія», який також сприяє оволодінню слухачами ФПК основ фармакології та модернізації навчального процесу [16].

В зв'язку з тим, що слухачів ФПК на загальних лекціях та лекціях з фармакології знайомлять з основами нових сучасних розділів фармакології, такими як «Нанофармакологія» та «Квантова фармакологія», саме в підручнику «Загальна фармакологія» надані головні визначення цих дисциплін, їх завдання і підходи. Додаткові,

більш глибокі знання з нанофармакології та квантової фармакології слухачі отримують на заняттях зі спеціальної фармакології, де, наприклад, можна більш детально зупинитися на властивостях наночастинок важких металів при розгляді теми «Фармакологія антисептиків». Засвоєнню знань з квантової фармакології сприяють заняття з фармакології антигіпертензивних та антиангінальних засобів. Опануванню знань цих розділів, а також складанню контролю щодо аспектів квантової та нанофармакології, допомагають знання, отримані слухачами з інтернету [21].

Звичайно, для слухачів ФПК очного та заочного навчання велике значення мають програми та підручники для самостійного навчання. Незважаючи на створення співробітниками кафедри посібника для проведення дистанційного навчання зі студентами заочної форми фармацевтичного факультету, ця форма не набула застосування [17]. Слухачів ФПК лише знайомлять з цим посібником, як одним із сучасних електронних засобів навчання і інформаційних ресурсів, та наголошують, що дистанційне навчання дозволяє покращити підготовку викладачів, а надалі і студентів на додипломному і післядипломному етапі підготовки [9].

Слухачам медичних училищ первинної форми навчання, де буває в середньому 5-6 осіб, можна запропонувати при проходженні теми «Фармакологія засобів, що впливають на аферентну інервацію» метод «Мозкового штурму», щоб слухачі швидко дали відповідь на питання щодо визначення місцевих анестетиків, їх класифікації за хімічною будовою, клінічними показаннями, механізмом дії, назвати основні фармакодинамічні та основні побічні ефекти [20]. При занятті зі слухачами ФПК III-IV рівня акредитації можна застосувати метод кейсів, запропонувати призначення ліків для допомоги при передозуванні серцевими глікозидами, коли більш виражена брадикардія або з'являються екстрасистоли. Можна запропонувати вибрати оптимальний варіант призначення лікарських засобів для лікування виразкової хвороби шлунка і дванадцятипалої кишки.

Технологія викладання слухачам ФПК повинна включати не тільки інформаційну, але і організаційну діяльність, тобто підготовку слухачами самостійних робіт, які включають елементи педагогіки та фармакології, що розширюють знання з цих предметів, підвищують рівень індивідуалізації навчання. При цьому обов'язково застосовуються інтернет-ресурси, що комплексно поєднують традиційні методи навчання з новітніми інформаційними технологіями [14].

Слухачі I-II рівня акредитації готують самостійні роботи, що присвячені діловій грі з використанням методу кооперативних груп як інтерак-

тивні технічні з залученням викладачів латинської мови. Опанування рецептурною, хімічною номенклатурою та лікарськими формами відбувається завдяки кооперативній груповій навчальній діяльності. Слухачам I-II рівня акредитації пропонується тема самостійної роботи, пов'язана з використанням методу міждисциплінарної конференції ідей на заняттях з фармакології, наприклад, присвяченій препаратам гормонів щитоподібної та парашитоподібної залози, їх синтетичним замінникам і антагоністам. Адже метод міждисциплінарної конференції дає змогу всебічно та систематично досліджувати стаціонарні та нові відомості щодо фармакології вищезазначених засобів.

При підготовці самостійної роботи слухачами ФПК I-II та III-IV рівнів акредитації за певною темою, присвяченою, наприклад, розробці практичного заняття на тему «Лікарські засоби, що впливають на передачу збудження в холінергічних або адренергічних системах», слухачі пропонують розв'язання основних питань, що вміщують слова таких базисних препаратів як атропін або адреналін. Важливим для подальшої діяльності є складання алгоритмів невідкладної допомоги при гострих отруєннях. При поданні плану і організації структури заняття за темою «Антигіпертензивні засоби», слухачі ФПК III-IV рівнів акредитації детально описують методи контролю і навчання та матеріали методичного забезпечення на підготовчому та основному етапі заняття та розраховують відсоток часу у хвиликах кожного завдання від загального часу тривалості заняття.

Для слухачів ФПК III-IV рівнів акредитації велике значення має читання проблемної лекції. Лекції за темою «Фармакологія лікарських засобів, які впливають на серцево-судинну систему» дозволяють врахувати індивідуальну манеру лектора, наукову тематику кафедри, специфіку тем, що є складовими цієї лекції. У вступі лектор може запропонувати історичний екскурс, включаючи нові факти, наприклад, з історії створення препаратів групи нітратів або інгібіторів ангіотензинперетворюючого ферменту. Під час проблемної лекції лектор повинен підготувати кілька проблемних (наприклад, щодо більш достовірного механізму дії препаратів) та інформаційних (наприклад, про вчених, які вперше встановили науковий факт за темою) питань, які скеровують навчально-пізнавальну діяльність слухачів.

Інноваційна лекційна діяльність передбачає перехід від інформаційно-пояснювального навчання до інноваційно-діяльного, тому лекцію можна побудувати з залученням лекторів інших кафедр, щоб створити лекцію-пресс-конференцію, лекцію-бесіду, лекцію-диспут [2]. Для слухачів ФПК III-IV рівня акредитації часто застосовують лекцію-бесіду або діалог з аудито-

рією, при цьому необхідно постійне оформлення лекцій з залученням нового ілюстраційного матеріалу з постійним зв'язком між лектором та слухачами. Певне значення для проведення онлайн лекцій мають дистанційна участь лектора в лекціях, відео-конференціях та семінарах [12]. На такій лекції слід підкреслити, що хоча побічна дія ліків існує поки є лікарські засоби, цю необхідно зменшити [6].

Таким чином, перегляд принципів та методології якості освіти на факультеті підготовки викладачів повинен проводитися з забезпеченням прозорого та суворого контролю якості при застосуванні традиційних методів викладання та розробки нових методів, адаптуючи систему вищої освіти України до норм, стандартів і основних принципів європейського простору вищої освіти. Покращення знань слухачів ФПК з фармакології поліпшує впровадження електронних освітніх ресурсів, імітаційне моделювання, застосування мультимедійної техніки [8]. Освітні інноваційні технології розвивають всі види пізнавальної діяльності слухачів ФПК, сприяють мотивації їх до активного безперервного професійного розвитку.

Література

1. Булах І.Є. Проблеми оцінювання знань студентів в контексті вимог Болонської декларації / І.Є. Булах, О.П. Волосовець, М.Р. Мруга // Мед. освіта. – 2011. – № 2. – С. 20-22.
2. Вороненко Ю.В. Розвиток нових технологій у післядипломній освіті лікарів і провізорів: тенденції, експертні висновки та реальні оцінки ефективності навчання / Ю.В. Вороненко, О.П. Мішчер // Мед. освіта. – 2013. – № 2. – С. 19-23.
3. Гребень Н.К. Модернізація організації навчального процесу в університеті: сучасні принципи викладання на європейських закладах / Н.К. Гребень, Л.І. Остапчук, М.Р. Мруга, О.В. Стеченко // Мат. Всеукр. навчально-наук. конф. з міжнар. участю, присвячений пам'яті ректора, член-кор. НАМН України, професора Леоніда Якимовича Ковальчука «Реалізація закону України про вищу освіту» у вищій медичній та фармацевтичній освіті України. – Тернопіль: ТДМУ «Укр. медицина», 2015. – С.87-88.
4. Доценко В.І. Інформаційно-комп'ютерні технології як засіб підвищення ефективності навчально-пізнавальної діяльності студентів / В.І. Доценко, Ю.П. Ткаченко // Інноваційні освітні технології у підготовці медичних кадрів. – Полтава, 2010. – С. 59-61.
5. Ждан В.М. Освітня діяльність ВДНЗ України «Українська медична стоматологічна академія» за умов реалізації закону України «Про вищу освіту» / В.М. Ждан, В.М. Бобирьов, С. М. Білаш, Н. М. Лохматова // Мат. Всеукр. навчально-наук. конф. з між нар. участю, присвячена пам'яті ректора, члена-кореспондента НАМН України, професора Леоніда Якимовича Ковальчука «Реалізація закону України «Про вищу освіту» у вищій медичній та фармацевтичній освіті України». – Тернопіль: ТДМУ., Укр. медицина, 2015. – С. 38-40.
6. Кошуба О.В. Побічні реакції, спричинені лікарськими засобами: терміни розвитку та клінічні прояви / О.В. Кошуба // Фармакологія та лікарська токсикологія. – 2013. – Т. 30, № 3. – С. 82-90.
7. Меньяйленко О.С. Сучасні інформативні засоби в педагогічних технологіях / О.С. Меньяйленко, Г.В. Монастир'єва // Вісник ЛНУ ім. Т. Шевченка. – 2011. – № 21. – С. 135.
8. Ніколаєнко О.С. Актуальні питання імплементації Закону України «Про вищу освіту» в післядипломній підготовці медичних спеціалістів / О.С. Ніколаєнко, С.Д. Шаповал, С.М. Дмитрієва // Медична освіта. – 2015. – № 2. – С. 61-63.
9. Побуцький О.О. Застосування інноваційних методів унаочнення та візуалізації у підготовці медичних кадрів / О.О. Побуцький // Галицький лікарський вісник. – 2010. – Т.17, № 2, Ч.1. – С.126-128.
10. Попадюк О.Я. Підвищення якості самостійної підготовки студентів до тестового контролю знань в умовах кредитно-модульної системи / О.Я. Попадюк // Медична освіта. – 2013. – № 2. – С.77-79.
11. Про вищу освіту: Закон України // Відомості Верховної Ради. – 2014. – № 37-38. – С. 2716.

12. Філімонова Л.А. Роль педагогічних технологій у викладанні клінічних дисциплін / Л.А. Філімонова, Н.А. Борисенко // Мед. освіта та професійний розвиток. – 2012. – № 1. – С. 145-148.
13. Хвисьок О.М. Інноваційні освітні технології в реалізації програм безперервного професійного розвитку лікарів / О.М. Хвисьок, В.Г. Марченко, В.В. Жеребкін [та ін.] // Медична освіта. – 2014. – № 4. – С. 124-127.
14. Ходжаян А.Б. Особенности организации эффективной самообразовательной деятельности студентов в медицинском ВУЗе / А.Б. Ходжаян, Н.В. Агранович // Фундаментальные исследования. – 2011. – № 11. – С. 149-153.
15. Чекман І.С. Геріатрична фармакологія. Підручник для студентів вищих медичних навчальних закладів / І.С. Чекман, І.Ф. Беленічев, Н.О. Горчакова [та ін.]. – Київ-Запоріжжя, 2015. – 136 с.
16. Чекман І.С. Загальна фармакологія / І.С. Чекман, І.Ф. Беленічев, Н.О. Горчакова [та ін.]. – Запоріжжя-Київ, 2016. – 168 с.
17. Чекман І.С. Посібник для самостійної роботи студентів заочного відділення фармацевтичного факультету (дистанційна форма навчання) / І.С. Чекман, І.Ф. Беленічев, Н.О. Горчакова [та ін.]. – Київ, 2009. – 152 с.
18. Чекман І.С. Фармакологія: підручник для студентів медичних факультетів / І.С. Чекман, Н.О. Горчакова, Л.І. Казак [та ін.]: за ред. проф. І.С. Чекмана. – Вид 3-тє, випр. та доп. – Вінниця: Нова книга, 2016. – 784 с.
19. Aronson L. Twelve tips for teaching reflection at all level of medical education / L. Aronson // Med. teacher. – 2011. – Vol.33, № 3. – P. 200-205.
20. Kohn N. Collaborative fixation: Effects of others ideas on brainstorming / N. Kohn, S.M. Smith // Applied Cognitive Psychology. – 2011. – Vol. 25, № 3. – P. 359-371.
21. Wong G. Internet-based medical education: a realist review of what works, for who mand in what circumstances / G. Wong, T. Greenhalgh, R. Pawson // BMC Medical Education. – 2010. – № 10. – P. 12-22.

References

1. Bulah I.E. Problemi ocinjuvannja znan' studentiv v konteksti vimoq Bolons'koj deklaracii / I.E. Bulah, O.P. Volosovec', M.R. Mruqa // Med. osvita. – 2011. – № 2. – S. 20-22.
2. Voronenko Ju.V. Rozvitok novih tehnologij u pisljadiplomnij osviti likariv i provizoriv: tendencii, ekspertni visnovki ta real'ni ocinki efektivnosti navchannja / Ju.V. Voronenko, O.P. Mishher // Med. osvita. – 2013. – № 2. – S. 19-23.
3. Greben' N.K. Modernizacija organizacii navchal'nogo procesu v universiteti: suchasni principii vikladannja na evropejs'kih zasadah // N.K. Greben', L.I. Ostapjuk, M.R. Mruqa, O.V. Stechenko // Mat. Vseukr. navchal'no-nauk. konf. z mizhnar. uchastju, prisljachenij pam'jati rektora, chlen-kor. NAMN Ukraini, profesora Leonida Jakimovicha Koval'chuka «Realizacija zakonu Ukraini pro vishhu osvitu» u vishhij medichnij ta farmaceutichnij osviti Ukraini. – Ternopil': TDMU «Ukr. medicina», 2015. – S.87-88.
4. Docenko V.I. Informacijno-komp'juterni tehnologii jak zasib pidvisshennja efektivnosti navchal'no-piznaval'noj dijal'nosti studentiv / V.I. Docenko, Ju.P. Tkachenko // Innovacijni osvitni tehnologii u pidgotovci medichnih kadriv. – Poltava, 2010. – S. 59-61.
5. Zhdan V.M. Osvitnja dijal'nist' VDNZ Ukraini «Ukrains'ka medichna stomatologichna akademija» za umov realizacii zakonu Ukraini «Pro vishhu osvitu» / V.M. Zhdan, V.M. Bobir'ov, S. M. Bilash, N. M. Lohmatova // Mat. Vseukr. navchal'no-nauk. konf. z mizh nar. uchastju, prisljachena pam'jati rektora, chlena-korespondenta NAMN Ukraini, profesora Leonida Jakimovicha Koval'chuka «Realizacija zakonu Ukraini «Pro vishhu osvitu» u vishhij medichnij ta farmaceutichnij osviti Ukraini». – Ternopil': TDMU., Ukr. medicina, 2015. – S. 38-40.
6. Koshuba O.V. Pobichni reakcii, sprichineni likars'kimi zasobami: termini rozvitku ta klinichni projavi / O.V. Koshuba // Farmakologija ta likars'ka toksikologija. – 2013. – T. 30, № 3. – S. 82-90.
7. Menjajlenko O.S. Suchasni informativni zasobi v pedagogichnih tehnologijah / O.S. Menjajlenko, G.V. Monastir'ova // Visnik LNU im. T. Shevchenka. – 2011. – № 21. – S. 135.
8. Nikolaenko O.S. Aktual'ni pitannya implementacii Zakonu Ukraini «Pro vishhu osvitu» v pisljadiplomnij pidgotovci medichnih specialistiv / O.S. Nikolaenko, S.D. Shapoval, S.M. Dmitrieva // Medichna osvita. – 2015. – № 2. – S. 61-63.
9. Pobuc'kij O.O. Zastosuvannja innovacijnih metodiv uaochnennja ta vizualizacii u pidgotovci medichnih kadriv / O.O. Pobuc'kij // Galic'kij likars'kij visnik. – 2010. – T.17, № 2, Ch.1. – S.126-128.
10. Popadjuk O.Ja. Pidvisshennja jakosti samostijnoj pidgotovki studentiv do testovogo kontrolju znan' v umovah kreditno-modul'noj sistemi / O.Ja. Popadjuk // Medichna osvita. – 2013. – № 2. – S.77-79.
11. Pro vishhu osvitu: Zakon Ukraini // Vidomosti Verhovnoj Radi. – 2014. – № 37-38. – S. 2716.
12. Filimonova L.A. Rol' pedagogichnih tehnologij u vikladanni klinichnih disciplin / L.A. Filimonova, N.A. Borisenko // Med. osvita ta profesijnij rozvitok. – 2012. – № 1. – S. 145-148.

13. Hvisjuk O.M. Innovacijni osvitni tehnologiji v realizaciji program bezperernogo profesijnogo rozvitku likariv / O.M. Hvisjuk, V.G. Marchenko, V.V. Zhrebkin [ta in.] // *Medichna osvita.* – 2014. – № 4. – S. 124-127.
14. Hodzhajan A.B. Osobnosti organizacii jeffektivnoj samoobrazovatel'noj dejatel'nosti studentov v medicinskom VUZe / A.B. Hodzhajan, N.V. Agranovich // *Fundamental'nye issledovanija.* – 2011. – № 11. – S. 149-153.
15. Chekman I.S. Geriatrična farmakologija. Pidručnik dlja studentiv vishhijh medicnijh navchal'nijh zakladiv / I.S. Chekman, I.F. Belenichev, N.O. Gorchakova [ta in.]. – Kiiiv-Zaporizhzhja, 2015. – 136 s.
16. Chekman I.S. Zagal'na farmakologija / I.S. Chekman, I.F. Belenichev, N.O. Gochakova [ta in.]. – Zaporizhzhja-Kiiiv, 2016. – 168 s.
17. Chekman I.S. Posibnik dlja samostijnoj roboti studentiv zaocnogo viddilennja farmacevtichnogo fakul'tetu (distancijna forma navchannja) / I.S. Chekman, I.F. Belenichev, N.O. Gorchakova [ta in.]. – Kiiiv, 2009. – 152 s.
18. Chekman I.S. Farmakologija: pidručnik dlja studentiv medicnijh fakul'tetiv / I.S. Chekman, N.O. Gorchakova, L.I. Kazak [ta in.]: za red.. prof. I.S. Chekmana. – Vid 3-te, vipr. ta dop. – Vinnicja : Nova kniga, 2016. – 784 s.
19. Aronson L. Twelve tips for teaching reflection at all level of medical education / L. Aronson // *Med. teacher.* – 2011. – Vol.33, № 3. – P. 200-205.
20. Kohn N. Collaborative fixation: Effects of others ideas on brainstorming / N. Kohn, S.M. Smith // *Applied Cognitive Psychology.* – 2011. – Vol. 25, № 3. – P. 359-371.
21. Wong G. Internet-based medical education: a realist review of what works, for who mand in what circumstances / G. Wong, T. Greenhaigh, R. Pawson // *BMC Medical Education.* – 2010. – №10. – R. 12-22.

Реферат

НАУЧНО-МЕТОДИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ ПРЕПОДАВАНИЯ ФАРМАКОЛОГИИ СЛУШАТЕЛЯМ НА ФАКУЛЬТЕТЕ ПОВЫШЕНИЯ КВАЛИФИКАЦИИ ПРЕПОДАВАТЕЛЕЙ

Горчакова Н.А., Чекман И.С.

Ключевые слова: повышение квалификации преподавателей, информационные технологии, учебники, пособия, лекции.

Работа посвящена личностно-ориентированному обучению слушателей на факультете повышения квалификации преподавателей на кафедре фармакологии Национального медицинского университета имени О.О. Богомольца. Приведены примеры информационной и организационной деятельности преподавателей кафедры, использование информационных ресурсов, учебников, пособий слушателями медицинских вузов Украины, а также медицинских училищ и колледжей.

Summary

SCIENTIFIC AND METHODOLOGICAL BASES OF TEACHING PHARMACOLOGY AT EXTENSION COURSES FOR HEALTHCARE AND MEDICAL EDUCATORS

Gorchakova N.A., Chekman I.S.

Key words: extension courses, healthcare and medical educators, informational technology, textbooks, lectures.

The work describes scientific and methodical bases of teaching pharmacology at extension courses for healthcare and medical educators at the Department of Pharmacology in O. O. Bogomolets National medical University. We analysed the examples of the informational and organized activity of the department teachers and text books preparation. All listeners of the faculty were tested twice and prepared independent written works. The trainers of the department deliver problematic lectures to the listeners in the forms of lecture-press conferences, lecture-conversations, lecture-debates. The department teachers used the informational resources and the new pedagogic methods such as brainstorming and case-method, method of cooperative groups. There are different programs for the listeners of the I-II and III-IV levels of the accreditation. The listeners are used the internet resources. Also for the listeners' knowledge improvement the department teachers used election educational resources applying, multimedia technique. Educational innovative technologies help motivate them for further active professional development.

УДК 614.2.003:617.7:001.5

Ковтун М.І.

РЕЗУЛЬТАТИ ВИВЧЕННЯ ПРОФЕСІЙНОЇ ДУМКИ ЛІКАРІВ ЩОДО СТАНУ ТА РЕФОРМУВАННЯ СИСТЕМИ ОФТАЛЬМОЛОГІЧНОЇ ДОПОМОГИ

КЗОЗ «Харківська міська клінічна лікарня №14 ім. проф. Л.Л. Гіршмана»

Мета дослідження полягала в порівняльній оцінці професійної думки лікарів про сучасний стан системи надання висококваліфікованої офтальмологічної допомоги та шляхи її реформування. З використанням розробленої анкети опитано 114 лікарів-офтальмологів, які працюють в офтальмологічних відділеннях та кабінетах поліклінік, з різних регіонів України (північно-східного, східного, центрального, північного, західного). На підставі порівняння відповідей лікарів встановлено, що не задоволені своєю заробітною платнею лікарі з усіх регіонів, за виключенням лікарів з Києва та Харкова. Працювати більше за відповідну матеріальну винагороду згодні опитані лікарі з усіх міст, окрім лікарів з Харкова (38%). Більшість з опитаних лікарів задоволена своєю роботою (78-91%), окрім лікарів з Харкова (13%). Вважають, що реформа ОЗ потрібна від 57% до 91% опитаних лікарів. Переважними формами організації ОЗ всі опитані лікарі вважають медицину з багатоканальним механізмом фінансування (41%) та страхову медицину (33%). Найменшу кількість голосів набрали практика сімейного лікаря (2%) та бюджетна медицина (11%).

Ключевые слова: організація офтальмологічної допомоги, професійна думка, лікарі, реформа охорони здоров'я.

Роботу виконано в рамках реалізації Глобальної програми по боротьбі зі сліпотою «Зір 2020: Право на зір» та НДР Харківського національного медичного університету «Патогенез ушкоджуючої дії на організм негативних екзогенних факторів в сучасних умовах», № держ. реєстрації 0115U000991, 2015-2017 рр.

Вступ

На сучасному етапі реформа, яка проводиться в медичній галузі, є пріоритетною складовою програми економічних реформ у державі. Завдання реформи полягають в формуванні в Україні єдиного медичного простору. Поряд з удосконаленням первинної ланки медичної допомоги, якій приділяється значна увага, планується модернізація та оптимізація роботи медичних установ другого та третього рівня. Підходи до реформи галузі охорони здоров'я (ОЗ) науково обґрунтовані і носять комплексний характер [3]. Значне місце в проведенні реформи займає організація офтальмологічної допомоги населенню, що пов'язано з медичним, економічним та соціальним значенням патології органу зору. Суттєві зміни повинні торкнутися спеціалізованих лікарень та офтальмологічних центрів загальнодержавного значення, які забезпечують надання висококваліфікованої офтальмологічної допомоги населенню.

За думкою фахівців, існують певні проблеми в системі надання офтальмологічної допомоги, серед яких недостатня профілактична направленість первинної ланки, відсутність або повільне впровадження стандартизованих алгоритмів надання ефективної офтальмологічної допомоги, недостатнє фінансування офтальмологічної служби, значна диспропорція в обсягах фінансування амбулаторно-поліклінічної та стаціонарної ланки медичної допомоги, незадовільне медичне оснащення першої ланки офтальмологічної допомоги, застарілі нормативи навантаження

медичного персоналу, відсутність міждисциплінарної наукової медичної програми підготовки кадрів [4-6]. Важливою складовою реформи є її кадровий аспект, що стосується медичних працівників, котрі фактично об'єднують систему ОЗ та пацієнтів [1,2]. Успішність реформування галузі залежить від їх сприйняття необхідності та невідворотності змін, що відбуваються в системі ОЗ. Метою цих змін є підвищення якості та ефективності медичної допомоги населенню, а також підвищення професійного та соціального статусу медичних працівників [1,2].

Таким чином, актуальність досліджень професійної думки лікарів щодо стану та реформи ОЗ зумовлена їх важливою роллю в її проведенні.

Мета дослідження

Мета дослідження полягала в порівняльній оцінці професійної думки лікарів про сучасний стан системи надання висококваліфікованої офтальмологічної допомоги та шляхи її реформування.

Об'єкт і методи дослідження

Для визначення професійної думки лікарів, що працюють в різних регіонах України, було розроблено анкету, яка включала декілька блоків запитань (рис. 1). Серед запитань анкети для порівняння у цій статті ми обрали фінансово-психологічні питання та ті питання, що стосуються відношення лікарів до реформи охорони здоров'я.



Рис. 1. Аспекти соціологічного опитування лікарів.

З використанням розробленої анкети опитано 114 лікарів-офтальмологів, які працюють в офтальмологічних відділеннях та кабінетах поліклінік, з різних регіонів України (північно-східного,

східного, центрального, північного, західного). Розподіл опитаних лікарів за містами мешкання наведено на рис.2.



Рис. 2. Розподіл опитаних лікарів, що надають офтальмологічну допомогу, за містами мешкання.

У зв'язку з малим об'ємом груп лікарів з Києва та Сум порівняння результатів опитування з урахуванням статі було проведено за участю лікарів Харкова, Дніпропетровська та Львова, а без урахування статі - між усіма лікарями.

Обробка результатів досліджень виконана з використанням методів описової статистики та непараметричного критерію χ^2 .

Результати досліджень та їх обговорення

Результати опитування лікарів з різних регіонів України наведено в табл. 1. При порівнянні відповідей лікарів було встановлено, що по всім питанням чоловіки та жінки зі Львова та Дніпропетровська мають схожі думки, достовірних ві-

дмінностей в частоті зустрічальності відповідей виявлено не було. При порівнянні відповідей лікарів зі Львова та Дніпропетровська з відповідями харківських лікарів було виявлено достовірні відмінності. Лікарі Харкова вважають, що заробітна платня відповідає обсягу та якості їх праці. Працювати більше за відповідну матеріальну винагороду згодні тільки 29% чоловіків (достовірно ($p < 0,05$) відрізняється від відповідей чоловіків з Дніпропетровська) та 50% жінок (достовірно ($p < 0,05$) відрізняється від відповідей жінок з Дніпропетровська та Львова). З іншого боку, не задоволені своєю роботою 86-88% харківських лікарів, що достовірно ($p < 0,05$) відрізняє їх від фахівців з інших міст.

Таблиця 1
Результати визначення професійної думки лікарів з урахуванням статі, (%)

Місто	Запитання	Стать	Відповідь		
			Так	Ні	Не визначився
Львів Ж=32 Ч=10	Чи відповідає заробітна платня обсягу та якості Вашої праці?	Ч	0	10 (100)	0
		Ж	6 (19±6,9)	24 (75±7,7)	2 (6±4,2)
	Чи хотіли б ви працювати більш інтенсивно за відповідну матеріальну винагороду?	Ч	7 (70±14,5)	3 (30±14,5)	0
		Ж	25 (78±7,3)	7 (22±7,3)	0
	Чи задоволені ви своєю роботою?	Ч	9 (90±8,5)	1(10±8,5)	0
		Ж	21 (66±8,4)	11(34±8,4)	0
	Чи потрібна реформа галузі охорони здоров'я?	Ч	9 (90±9,5)	1(10±9,5)	0
		Ж	29 (91±8,4)	3 (9±8,4)	0
	Чи готові Ви працювати в нових організаційних умовах?	Ч	0	10 (100)	0
		Ж	3(9±5,1)	29 (91±5,1)	0
Дніпропетровськ Ж=18 Ч=11	Чи відповідає заробітна платня обсягу та якості Вашої праці?	Ч	1(9±8,6)	10(91±8,6)	
		Ж	1 (6±5,6)	16 (88±7,7)	1(6±5,6)
	Чи хотіли б ви працювати більш інтенсивно за відповідну матеріальну винагороду?	Ч	10 (91±8,8)	1(9±8,8)	0
		Ж	17 (100)	0	0
	Чи задоволені ви своєю роботою?	Ч	11 (100)	0	0
		Ж	16 (88±7,7)	2 (12±7,7)	0
	Чи потрібна реформа галузі охорони здоров'я?	Ч	10 (91±8,6)	1 (9±8,6)	0
		Ж	14 (78±9,8)	4 (22±9,8)	
	Чи готові Ви працювати в нових організаційних умовах?	Ч	1 (9±8,6)	10 (91±8,6)	0
		Ж	0	18 (100)	0
Харків Ж=16 Ч=7	Чи відповідає заробітна платня обсягу та якості Вашої праці?	Ч	6 (86±13,1) ^{1,2}	0	1 (14±13,1)
		Ж	15 (94±5,9) ^{1,2}	1 (6±5,9)	0
	Чи хотіли б ви працювати більш інтенсивно за відповідну матеріальну винагороду?	Ч	2 (29±17) ²	5 (71±17)	0
		Ж	8 (50±12,1) ^{1,2}	8 (50±12,1)	0
	Чи задоволені ви своєю роботою?	Ч	1 (14±13,1) ^{1,2}	6 (86±13,1)	0
		Ж	2 (12±8,1) ^{1,2}	14 (88±8,1)	0
	Чи потрібна реформа галузі охорони здоров'я?	Ч	4 (57±18,7)	3 (43±18,7)	0
		Ж	13 (81±9,8)	3 (19±9,8)	0
	Чи готові Ви працювати в нових організаційних умовах?	Ч	0	7 (100)	0
		Ж	1 (6±5,0)	15 (94±5,0)	0

Примітка: ¹ – відмінності в частоті зустрічальності відповіді між групами лікарів Харкова та Львова достовірні за критерієм χ^2 -квадрат ($p < 0,05$);
² – відмінності в частоті зустрічальності відповіді між групами лікарів Харкова та Дніпропетровська достовірні за критерієм χ^2 -квадрат ($p < 0,05$); Ж – жінки, Ч – чоловіки

На запитання про необхідність реформи охорони здоров'я більш схожі відповіді надали жінки усіх досліджуваних міст, чоловіки-лікарі з Харкова тільки в 57% випадків думають, що реформа потрібна, що відрізняється від думок лікарів зі Львова та Дніпропетровська (в цих містах 90-91% від опитаних вважають, що вона потрібна). В нових організаційних умовах не бажають працювати практично всі опитані чоловіки та жінки.

Таким чином, професійна думка лікарів обох

статей з різних регіонів значно відрізняється стосовно відповідності заробітної платні, обсягу та якості праці та згоди працювати більше за відповідну винагороду, та є схожою стосовно необхідності реформи та небажання працювати в нових організаційних умовах.

В Сумах та Києві було опитано невеликі групи лікарів, тому результати проаналізовано без врахування статі (табл. 2).

Таблиця 2
Результати визначення професійної думки лікарів, (%)

Місто	Запитання	Відповідь		
		Так	Ні	Не визначився
Київ Ч+Ж=11	Чи відповідає заробітна платня обсягу та якості Вашої праці?	7 (64±14,4)	2 (18±11,6)	2 (18±11,6)
	Чи хотіли б ви працювати більш інтенсивно за відповідну матеріальну винагороду?	8 (73±13,4)	3 (27±13,4)	0
	Чи задоволені ви своєю роботою?	10 (91±8,6)	1(9±8,6)	0
	Чи потрібна реформа галузі охорони здоров'я?	7 (64±14,4)	4 (36±14,4)	0
	Чи готові Ви працювати в нових організаційних умовах?	3 (27±13,4)	8 (73±13,4)	
Суми Ч+Ж=9	Чи відповідає заробітна платня обсягу та якості Вашої праці?	1(11±10,4) ¹ $\chi^2 = 8,1$	8 (89±10,4)	0
	Чи хотіли б ви працювати більш інтенсивно за відповідну матеріальну винагороду?	7 (78±13,8)	2 (22±13,8)	0
	Чи задоволені ви своєю роботою?	7 (78±13,8)	2 (22±13,8)	0
	Чи потрібна реформа галузі охорони здоров'я?	6 (67±15,7)	3 (33±15,7)	0
	Чи готові Ви працювати в нових організаційних умовах?	3 (33±15,7)	6 (67±15,7)	0

Примітка: ¹ – відмінності в частоті зустрічальності відповіді між групами лікарів Києва та Сум достовірні за критерієм χ^2 -квадрат ($p < 0,05$).

На основі одержаних відповідей (табл. 2) можна зробити висновок, що київські лікарі більш задоволені своєю заробітною платнею, ніж сумські, працювати більше за відповідну винагороду згідна більшість опитаних лікарів обох міст, також більшість задоволені своєю роботою. Практично однаковий відсоток лікарів (73-78%) хотіли б працювати більш інтенсивно за відповідну матеріальну винагороду, вважають, що реформа ОЗ потрібна, 64-67% лікарів. Крім того 67-73% опитаних лікарів з цих місць не готові працювати в нових умовах.

Таким чином, професійна думка лікарів з Сум та Києва схожа щодо ключових запитань анкети,

та схожа з відповідями лікарів з інших міст.

Окрім запитань, що наведені в табл.1, лікарі висловлювали свою думку стосовно можливих організаційних форм ОЗ (табл. 3). Більш третини лікарів з Харкова та Львова віддають перевагу страховій медицині, такої ж думки 46% лікарів Дніпропетровська. Лікарі з Сум більш відповідними формами організації ОЗ вважають бюджетну медицину (33%) та медицину з багатоканальним механізмом фінансування (56%). Цю форму організації ОЗ підтримують 33-50% лікарів інших міст. За приватну медицину віддали 46% голосів тільки лікарі з Києва та 19% лікарів зі Львова

Таблиця 3
Розподіл лікарів в залежності від можливих форм організації охорони здоров'я, (%)

Організаційна форма ОЗ	Міста					Всього
	Дніпропетровськ n=28	Київ n=11	Львів n=43	Суми n=9	Харків n=23	
Страхова медицина	13 (46±9,4)	2 (18±11,6)	16 (37±7,4)	0	7 (30±9,6)	38 (33±4,4)
Бюджетна медицина	0	0	4 (9±4,4)	3 (33±15,7)	6 (26±9,1)	13 (11±2,9) ² $\chi^2 = 15,8$
Медицина з багатоканальним механізмом фінансування	14 (50±9,4)	4 (36±14,5)	14 (33±7,2)	5 (56±16,5)	10 (44±10,4)	47 (41±4,6) ³ $\chi^2 = 26,2$
Практика сімейного лікаря	0	0	1 (2±1,9)	0	0	1 (2±1,3)*
Приватна медицина	1 (4±3,7) ¹ $\chi^2 = 6,6$	5 (46±15,0)	8 (19±6,0)	1 (11±10,4)	0	15 (13±3,1) ^{4,5} $\chi^2 = 22,7$ $\chi^2 = 13$

Примітка:¹ – відмінності в частоті зустрічальності відповіді в групах лікарів з Дніпропетровська та Києва достовірні за критерієм χ^2 ($p < 0,05$); ² – відмінності в частоті вибору лікарями страхової та бюджетної медицини достовірні за критерієм χ^2 ($p < 0,05$); ³ – відмінності в частоті вибору лікарями медицини з багатоканальним механізмом фінансування та бюджетної медицини достовірні; ⁴ – відмінності в частоті вибору лікарями медицини з багатоканальним механізмом фінансування та приватної медицини достовірні; ⁵ – відмінності в частоті вибору лікарями страхової медицини та приватної медицини достовірні; * - частота вибору практики сімейного лікаря достовірно відрізняється від частот всіх інших форм.

Достовірно ($p < 0,05$) найменшу кількість голосів лікарів всіх міст разом набрали бюджетна медицина (11%) та практика сімейного лікаря (2%). Найбільш привабливою формою організації ОЗ лікарі вважають медицину з багатоканальним механізмом фінансування (41% від всіх опитаних) (рис. 3).

Узагальнені дані по всім відповідям опитаних лікарів щодо найбільш привабливих форм організації ОЗ наведено на рис. 3.



Рис. 3. Розподіл опитаних лікарів в залежності від пріоритетної форми організації ОЗ.

Висновки

Проведені дослідження дозволили зробити наступні висновки:

1. Не задоволені своєю заробітною платнею лікарі з усіх регіонів, за виключенням лікарів з Києва та Харкова, що, можливо, пов'язано з кращими умовами праці та фінансування.

2. Працювати більше за відповідну матеріальну винагороду згодні опитані лікарі з усіх міст, окрім лікарів з Харкова (38%).
3. Більшість з опитаних лікарів задоволена своєю роботою (78-91%), окрім лікарів з Харкова (13%).
4. Вважають, що реформа ОЗ потрібна, від 57% до 91% опитаних лікарів.

5. Переважними формами організації ОЗ всі опитані лікарі вважають медицину з багатоканальним механізмом фінансування (41%) та страхову медицину (33%). Найменшу кількість голосів набрали практика сімейного лікаря (2%) та бюджетна медицина (11%).

Перспектива подальших досліджень

Перспективою подальших досліджень є вивчення професійної думки лікарів стосовно суто професійної діяльності (підвищення кваліфікації, інформованості щодо сучасних досягнень офтальмології, організації лікувального процесу, матеріально-технічної бази установ тощо).

Література

1. Ковтун М.И. Реформирование высококвалифицированной офтальмологической помощи: социально-психологический аспект / М.И. Ковтун // Вісник проблем біології і медицини. - 2013. - Вип. 4, Том 2 (105). - С. 249-253.
2. Ковтун М.И. Особливості соціально-психологічного аспекту надання висококваліфікованої офтальмологічної допомоги в умовах реформування галузі / М.И. Ковтун // Вісник соціальної гігієни та організації охорони здоров'я України. - 2014. - № 3 (6). - С. 23-26.
3. Куц Л.И. К вопросу о реформировании системы здравоохранения Украины: правовой аспект / Л.И. Куц [Электронный ресурс] - Режим доступа: archive.nbu.gov.ua/portal/soc_gum./Pchdu/2012_2/006.
4. Риков С.О. Наукове обґрунтування системи надання офтальмологічної допомоги населенню України : автореф. дис. на здобуття наукового ступеня доктора мед. наук : спец. 14.02.03

- «Соціальна медицина»; 14.01.18 «Офтальмологія» / С.О. Риков; Нац. мед. ун-т ім. О.О. Богомольця. - К., 2004. - 36 с.
5. Риков С.О. Організація кваліфікованої та висококваліфікованої офтальмологічної допомоги населенню України в рамках інтегративно-диференційованої моделі / С.О. Риков // Галицький лікарський вісник. - 2003. - Т. 10, № 4. - С. 108-113.
 6. Риков С.О. Організація офтальмологічної допомоги населенню з використанням диференціально-інтегративної моделі / С.О. Риков // Актуальные проблемы медицины и биологии : Сб. - К., 2002. - № 2. - С. 191-194.

References

1. Kovtun M.I. Reformirovanie vysokokvalificirovannoj oftalmologicheskoy pomoshhi: social'no-psihologicheskij aspekt / M.I. Kovtun // Visnik problem biologii i medicini. - 2013. - Vip. 4, Tom 2 (105). - S. 249-253.
2. Kovtun M.I. Osoblivosti social'no-psihologichnogo aspektu nadannja visokokvalifikovanoj oftalmologichnoji dopomogi v umovah reformuvannja galuzi / M.I. Kovtun // Visnik social'noi gigieni ta organizacii ohoroni zdorov'ja Ukraini. - 2014. - № 3 (6). - S. 23-26.
3. Kushh L.I. K voprosu o reformirovanii sistemy zdavoohranenija Ukrainy: pravovoj aspekt / L.I. Kushh [Jelektronnyj resurs] - Rezhim dostupa: archive.nbu.gov.ua/portal/soc_gum./Pchdu/2012_2/006.
4. Rikov S.O. Naukove obr'untuvannja sistemi nadannja oftalmologichnoji dopomogi naseleennju Ukraini : avtoref. dis. na zdobuttja naukovogo stupenja doktora med. nauk : spec. 14.02.03 «Social'na medicina»; 14.01.18 «Oftal'mologija» / S.O. Rikov; Nac. med. un-t im. O.O. Bogomol'cja. - K., 2004. - 36 s.
5. Rikov S.O. Organizacija kvalifikovanoj ta visokokvalifikovanoj oftalmologichnoji dopomogi naseleennju Ukraini v ramkah integrativno-diferencijovanoj modeli / S.O. Rikov // Galic'kij likars'kij visnik. - 2003. - T. 10, № 4. - S. 108-113.
6. Rikov S.O. Organizacija oftalmologichnoji dopomogi naseleennju z vikoristannjam diferencial'no-integrativnoji modeli / S.O. Rikov // Aktual'nye problemy mediciny i biologii : Sb. - K., 2002. - № 2. - S. 191-194.

Реферат

РЕЗУЛЬТАТЫ ИЗУЧЕНИЯ ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО МНЕНИЯ ВРАЧЕЙ О СОСТОЯНИИ И РЕФОРМИРОВАНИИ СИСТЕМЫ ОФТАЛЬМОЛОГИЧЕСКОЙ ПОМОЩИ

Ковтун М.И.

Ключевые слова: организация офтальмологической помощи, профессиональное мнение, врачи, реформа здравоохранения.

Цель исследования состоит в сравнительной оценке профессионального мнения врачей о современном состоянии системы высококвалифицированной офтальмологической помощи и путях ее реформирования. С использованием разработанной анкеты проведен опрос 114 врачей-офтальмологов, которые работают в офтальмологических отделениях и кабинетах поликлиник из разных регионов Украины (северо-восточного, восточного, центрального, северного и западного). На основании сравнения ответов было установлено, что недовольны своей заработной платой врачи из всех регионов Украины, за исключением врачей из Киева и Харькова. Работать больше за соответствующее материальное вознаграждение согласны опрошенные врачи из всех городов, кроме врачей из Харькова (38%). Большинство из опрошенных врачей довольно своей работой (78-91%), кроме врачей из Харькова (13%). Считают, что реформа ЗО нужна от 57% до 91% опрошенных врачей. Предпочтительными формами организации ЗО все опрошенные врачи считают медицину с многоканальным механизмом финансирования (41%) и страховую медицину (33%). Наименьшее количество голосов набрали практика семейного врача (2%) и бюджетная медицина (11%).

Summary

RESULTS OF DOCTORS' PROFESSIONAL OPINION RESEARCH ABOUT THE SYSTEM OF OPHTHALMOLOGICAL TREATMENT: ITS CONDITION AND REFORMATION

Kovtun M.I.

Key words: ophthalmological treatment organization, opinion, doctors, health-care reform.

The aim of research is comparative evaluation of professional doctors' opinion about current condition of high qualified ophthalmological treatment and ways of its reformation. Using developed questionnaire the survey of 114 doctors-ophthalmologists who worked in ophthalmological department and offices of clinics from different regions of Ukraine (north-east, east, central, north and west) was carried out. Based on answers comparison it is determined that doctors from all regions of Ukraine are not satisfied with their salary, except doctors from Kiev and Kharkiv. Questioned doctors from all cities are willing to work more for appropriate economic reward, except doctors from Kharkiv (38%). The majority of questioned doctors are satisfied with their work (78-91%), except doctors from Kharkiv (13%). From 57% to 91% of questioned doctors think that health care reform is needed. All questioned doctors think that preferable forms of health care organization should be medicine with multichannel mechanism of funding (41%) and insurance medicine (33%). The least number of votes got family doctor's practice (2%) and budget medicine (11%).

ОГЛЯДИ ЛІТЕРАТУРИ

УДК. 616.98:578-078:615.371

Ананьєва М.М., Книш О.В.

ВІРУС ЕБОЛА: ПАТОГЕНЕТИЧНІ АСПЕКТИ ТА ПРИНЦИПИ ЛАБОРАТОРНОЇ ДІАГНОСТИКИ, НАПРЯМКИ ІМУНОПРОФІЛАКТИКИ

ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія», м. Полтава

У огляді представлені сучасні погляди на етіологію, патогенез, принципи лабораторної діагностики, перспективні напрями специфічної профілактики і лікування геморагічної гарячки, спричиненої вірусом Ебола. Захворювання є природно-осередковим зі стійкою тенденцією до розширення нозоареалу, з множинними шляхами передачі. Характеризується тяжким перебігом, високим рівнем летальності (до 90%). Вірус Ебола віднесений до родини *Filoviridae*, роду *Filovirus*. Розрізняють 5 його підтипів. Віріон великий, ниткоподібної форми, вкритий суперкапсидом, містить одноланцюгову мінуус-РНК. Геном вірусу кодує синтез восьми білків, що виконують не лише структурну, регуляторну, рецепторну і ферментативну функцію, але ще є потужними факторами патогенності. Вірус Ебола викликає порушення імунної відповіді – як клітинної, так і гуморальної. Важливу роль в патогенезі геморагічної гарячки грають феномени антитілозалежного посилення інфекції, імунологічного імпринтингу і надмірна реакція з боку імунної системи, що призводить до враження ендотелію кровоносних судин і розвитку синдрому внутрішньосудинного згортання. У лабораторній діагностиці велике значення надається експрес-методам дослідження. Нині багато різних розроблених вакцин (ДНК-вакцини, субдиничні, векторні) та специфічних імуноглобулінів проходять доклінічні та клінічні етапи оцінки ефективності.

Ключові слова: вірус Ебола, фактори патогенності, лабораторна діагностика, імунопрофілактика.

Геморагічні гарячки – група гострих інфекцій вірусної етіології, загальною рисою яких є вазотропність збудника. Хвороби, об'єднані в цю групу, патогенетично характеризуються розвитком васкуліту з подальшим ураженням різних органів і систем. Геморагічним гарячкам властивий розвиток вираженої температурної реакції та інтоксикації, на тлі яких розвивається геморагічний синдром. Геморагічні гарячки є природно-осередковими захворюваннями. Резервуаром вірусів в природі є різні савці, в основному гризуни [2,24]. У групі контагіозних геморагічних гарячок, гарячка, спричинена вірусом Ебола, має найтяжчий перебіг і рівень смертності, що досягає 90%. Останнім часом спостерігається розширення нозоареалу цієї інфекції [6,8,25,14,19]. У листопаді 2014 року було повідомлено про 15 351 інфікованих, з яких 5459 померли [28]. За даними ВООЗ від 19 вересня 2014 року від гарячки Ебола постраждало 318 медичних працівників, з яких 151 загинув [8]. Здатність до епідемічного поширення, високий рівень летальності привертає особливу увагу медичних працівників до діагностики, профілактики та лікування цього захворювання.

Таксономія

Відповідно до класифікації Міжнародного Комітету з таксономії вірусів, філовіруси є членами порядку *Mononegavirales*. Родина *Filoviridae* включає лише один рід - *Filovirus*, що представлений двома видами – вірусами Ебола та Марбург.

Царство – *VIRA*,

порядок – *Mononegavirales*,
родина – *Filoviridae*,
рід – *Filovirus*,
види – *Ebola*, *Marburg* et *Lloviuvirus* (*Cuevavirus*).

У всіх трьох видів вірусів співпадають морфологічні властивості. Вони мають подібну геномну організацію, але різну нуклеотидну послідовність. Види філовірусів розрізняються між собою за антигенними властивостями і позбавлені антигенної перехресної реактивності [8,12].

Еболавірус поділяється на субтипи:

1. *Zaireebolavirus (EBOV)* - летальність складає 90%;

2. *Sudanebolavirus (SUDV)* - летальність складає 50%-60%;

3. *Bundibugyoebolavirus (BDBV)* - летальність складає 36%;

4. *TaiForestebolavirus (TAFV)*, який до перейменування мав назву *Cote d'Ivoire ebolavirus* - після лікування хворого, інфікованого даним субтипом вірусу, спостерігалось повне видужання;

5. *Restonebolavirus (RESTV)* - при зараженні людини характерний безсимптомний перебіг, жодного випадку захворювання або летального випадку, спричиненого даним субтипом вірусу, не зафіксовано: високопатогенний для мавп, зустрічається на Філіппінах і в Китайській Народній Республіці [8,12,26].

Отже, для людини патогенними є такі субтипи: *Zaireebolavirus*, *Sudanebolavirus*, *Bundibugyoebolavirus*, *TaiForestebolavirus* [26]. Серед них найбільш вірулентним для людини

визнано субтип Zaïre [12]. Вважається, що природні резервуари вірусу знаходяться в екваторіальних лісах [6,8].

Історія відкриття

Вірус Ебола відкритий у 1976 році. Він був виділений з крові хворої із Заїру на п'ятий день від початку захворювання [24]. Його привіз в ручній поклажі звичайний пасажир рейсу бельгійської компанії Sabena з Кіншаси, яка тоді була столицею Заїру. В кінцевому результаті ємкість з матеріалом опинилася в лабораторії мікробіології Інституту тропічної медицини Антверпена. Одним зі співробітників, хто прийняв посылку, був молодий лікар Пітер Піот. Йому й належить відкриття вірусу.

Під час вивчення клітин під мікроскопом був виявлений величезний вірус, що нагадує за формою черв'яка і подібний до вірусу Марбург, який викликає геморагічну гарячку. У Заїрі почала розвиватися епідемія з високим рівнем смертності. Зразок відправили до центру з контролю і профілактики захворювань США в Атланті, де дійшли висновку, що досліджуваний вірус не є «Марбургським вірусом». Вірус був названий Ебола завдяки назві річки в поселенні Ямбуку [8,24]. Цікавим є інформація про багатократне використання шприців і голки для внутрішньом'язових ін'єкцій медперсоналом місцевої лікарні (замість стерилізації їх просто промивали водою). Останній спалах почався у грудні 2013 року в Західній Африці, Гвінеї і надалі поширився на Ліберію, Сьєрра-Леоне, Нігерію, Сінегал. Він був викликаний видом *Zaireebolavirus (EBOV)* [8,46].

Морфологія

Родина філовірусів дістала назву від латинського слова *filum* – нитка (або *filamentous* – волокнистий) завдяки унікальній для вірусів людини формі їх віріонів. На електронних мікрофотографіях філовірусні віріони мають вигляд довгих ниток (рис.1). Віріони цієї родини різноманітні за формою – зустрічаються сигмоподібної, U-подібної форми, проте, основною є паличкоподібна форма з діаметром 80 нм і завдовжки від 790 нм (вірус Марбург) до 1400 нм (вірус Ебола). При вивченні їх поперечних зрізів в електронному мікроскопі виявлено внутрішній нуклеокапсид (комплекс нуклеїнової кислоти з білками, в основному білком NP) діаметром 50 нм, оточений ліпідною оболонкою, і внутрішній простір з малою електронною щільністю діаметром 20 нм. Такі параметри передбачають спіральну форму нуклеокапсиду з порожньою серцевиною. На поверхні віріона, яка утворена ліпідною оболонкою, «запозиченою» у клітини-хазяїна, можна виявити трансмембранні глікопротеїнові шипи завдовжки 10 нм, які розташовуються на відстані 10 нм один від одного. До складу віріонів входять усі кодовані геномом вірусу білки, що є звичайним для більшості вірусів з негативним РНК-геномом. Генетичний матеріал вірусу представлений одноланцюговою мінус-нитковою РНК, що означає нездатність цього ланцюга РНК слугу-

вати матрицею для синтезу білка. РНК має молекулярну масу $4,2 \times 10^6$ Да, що відповідає довжині приблизно в 19 200 нуклеотидів і складає 1,1% маси усього віріона.

Будова генома вірусу нагадує будову геномів вірусів сказу і кору, проте має деякі особливості. Кожен з білків філовірусів кодується своєю власною матричною РНК. У свою чергу, ці матричні РНК прочитуються з мінус-ланцюга віріонної РНК за допомогою вірусоспецифічної РНК-полімерази, що кодується геном L [7,12,24,31].

Вірусні білки

Останнім часом особливу увагу вчені приділяють вивченню білків вірусу Ебола, як основних факторів його патогенності. Геном вірусу кодує синтез таких білків: нуклеопротеїн (NP), віріонні білки (VP35, VP40, VP30 і VP24), білок з полімеразною активністю (L), трансмембранний глікопротеїн (GP) та розчинний глікопротеїн (sGP) [12,20]. Структура вірусу представлена на рис. 2. Глікопротеїни GP та sGP кодується геном *gp* – найбільш варіабельною ділянкою генома вірусу Ебола. Домінуючим продуктом гену є розчинний глікопротеїн sGP, що являє собою усічений білок, позбавлений C-термінального гідрофобного мембранного якоря. Даний первинний продукт вивільняється з інфікованих клітин і одразу може бути виявлений в сироватці хворого [12,20,31] (Рис.1,2).

sGP повинен розцінюватися як ранній маркер вірусної репродукції Глікопротеїн GP – єдиний поверхневий білок віріона. Його тримери утворюють шипи на поверхні віріона і відповідають за первинне приєднання вірусу до клітини. Цей білок значно модифікований (на відміну від більшості аналогічних білків інших вірусів) залишками олігосахаридів і складається з гетеродимерів GP1/ GP2. Синтез GP повної довжини передбачає вбудовування додаткового аденозину в процесі транскрипції в сайті, що редагує. В апараті Гольджі GP глікозилюється і розщеплюється на дві одиниці, що з'єднані дисульфідним зв'язком: позаклітинний GP1 і трансмембранний GP2 [10,12]. З'ясовано, що одна з ділянок цього білка схожа за структурою і властивостями з фрагментами білків вірусів імунодефіциту людини і тварин. Припускають, що це є однією з причин надзвичайно високої патогенності філовірусів. Крім того, білок GP має супресивну дію на Т-лімфоцити, пригнічує гуморальну імунну відповідь і чинить цитопатичну дію на ендотелій судин [10,16,20,30].

Внутрішній білок VP40 є одним з основних за вмістом у віріоні. Він вистилає внутрішню поверхню ліпідної мембрани і пов'язаний з нею. Одночасно він є зовнішнім білком нуклеокапсиду – «вірусного ядра». Відповідає за складання нових віріонів і їх відбруньковування від клітини-хазяїна. Численні дослідження на мишах показали, що білок VP40 виступає антагоністом інтерферону [18,22,25,43,53].

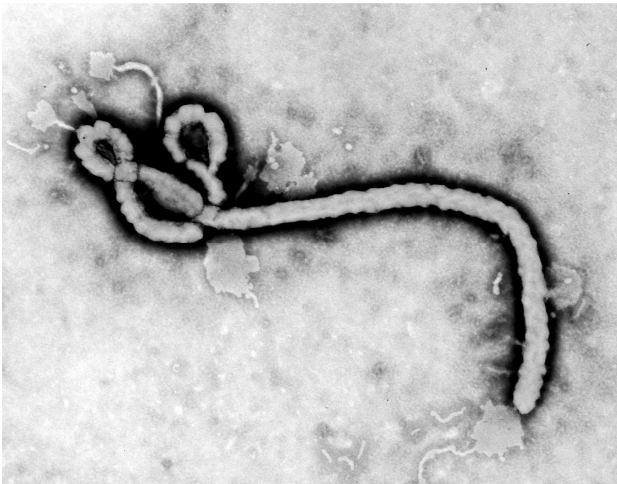


Рис. 1. Електронна мікрофотографія віріону вірусу Ебола.

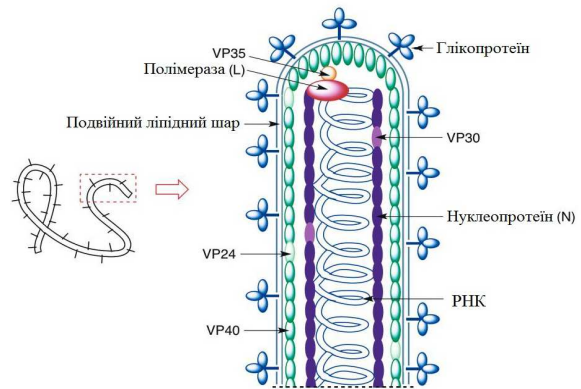


Рис. 2. Структура вірусу Ебола.

Внутрішній білок VP24 також пов'язаний з ліпідною мембраною. Функція його вивчається, але, за останніми даними, він може грати роль при «роздяганні» вірусу в процесі його проникнення в клітину. У досліджах з адаптації вірусу Ебола в організмі морських свинок було показано, що вірулентні і авірулентні штами вірусу призводять до зниження індукції інтерферону. Провідну роль у цьому процесі грає білок VP24 [16,18,27]. Обидва матричних білка - VP24 та VP40 беруть участь у регуляції процесів реплікації і транскрипції вірусного геному [25,31,53].

Нуклеопротеїн (NP) пов'язаний у віріоні безпосередньо з РНК. Цей основний структурний білок бере участь в транскрипції і реплікації вірусних часток. У експерименті показано підвищення вірулентності в результаті багатократних пасажів в організмі морських свинок, що пов'язано з точковими мутаціями у білках NP та VP24 [10,28].

Внутрішній білок VP30 є структурним білком віріона, функція його полягає в ініціації процесів транскрипції, але він не є необхідним для реплікації вірусу [10,12]. Динамічне фосфорилування VP30 – важливий механізм регуляції балансу між процесами транскрипції і реплікації в реплікаційному циклі вірусу Ебола [17]. Крім того, з ним пов'язують мінливість вірусу [36].

Вважають, що внутрішній білок VP35 грає регуляторну роль при розмноженні вірусного генома та функціонує аналогічно білку NS1 вірусу грипу, перешкоджаючи індукції інтерферону в інфікованих клітинах і активації деяких протівірусних білків [12,18,27].

РНК-залежна РНК-полімераза (L-білок) – найбільший за розміром білок вірусу. Його функція – синтезувати матричні РНК з мінус-ланцюга віріонної РНК, плюс-ланцюг віріонної РНК на матриці мінус-ланцюга і на пізній стадії власне віріонну РНК на матриці плюс-ланцюга [7,12,31].

Таким чином, білки NP, VP30, VP35 та L об'єднуються з вірусною геномною РНК, утворюючи

центральний рибонуклеопротеїновий комплекс. В свою чергу, рибонуклеопротеїновий комплекс зв'язаний з матричними білками VP40, VP24. Останні разом з GP асоційовані з вірусною мембраною [12,16,25,31].

Реплікація

Шляхом рецептор-опосередкованого ендоцитозу вірус проникає в клітину. Відбувається злиття вірусної оболонки з мембраною ендосоми, що призводить до вивільнення рибонуклеопротеїнового комплексу в цитоплазму. Починається транскрипція з 3'-кінця генома за участі вірусної РНК-залежної РНК-полімерази, результатом чого є синтез лідерної РНК і семи мРНК. Накопичення перших двох білків (NP і VP35) стимулює продукцію позитивних «антигеномів» повної довжини, які служать матрицею для синтезу генома. На внутрішній поверхні плазматичної мембрани відбувається складання нових вібрионів. VP24 та VP40 зв'язуються з новим рибонуклеопротеїновим кором і з цитоплазматичним хвостом GP2. Повний цикл реплікації становить біля 12 годин [7,11,12,28,36].

Резистентність вірусу

Інфекційні властивості вірусів Марбург і Ебола дуже стабільні при кімнатній температурі і помірному освітленні. Добре зберігаються при низьких температурах. Завдяки наявності суперкапсиду (ліпідної оболонки) віруси нестійкі у зовнішньому середовищі. Їх можна повністю інактивувати прогріванням при 60°C впродовж 30 хвилин, обробкою фенолом, хлорвмісними дезінфектантами, ультрафіолетовим або гамма-опроміненням [8,14].

Епідеміологія

Ареал циркуляції вірусу розташовується в зоні вологих тропічних лісів Центральної і Західної Африки (Заїр, Судан, Нігерія, Ліберія, Габон, Сьєрра-Леоне, Гвінея, Сенегал, Кенія, Камерун, Ефіопія, Центральноафриканська республіка). За останніми даними, існують природні вогнища, в яких природними резервуарами вірусу Ебола є

кажани. Сприйнятливими тваринами можуть бути мавпи, свині, антилопи, дикобрази та ін. Спалахи гарячки Ебола в ендемічних вогнищах відмічають в основному навесні і влітку. Від тварин людині захворювання передається при тісному контакті з інфікованими тваринами або споживанні м'яса заражених тварин [6,8,19]. Від людини до людини захворювання передається при прямому контакті з фізіологічними рідинами, через слизові оболонки і порушення цілісності шкірних покривів, через заражені предмети ужитку. Доведені випадки статевого шляху передачі цього вірусу. Передачі інфекції в країнах Західної Африки сприяє специфіка похоронних обрядів. Люди залишаються заразними до тих пір, поки їх кров і виділення містять віруси. У пацієнта з інфекцією, відтвореною в лабораторних умовах, вірус Ебола був виділений з сім'яної рідини навіть на 61-101-й день після захворювання. Серологічні дослідження в ендемічних областях показали, що антитіла до вірусів Ебола зустрічаються у 7-23% населення, що свідчить про можливість носійства і стертого перебігу цього захворювання. Наразі найбільшу небезпеку у поширенні гарячки Ебола в усьому світі представляє міграція людей, що знаходяться в інкубаційному періоді [6,8,12,14].

Патогенез

Інкубаційний період варіює від 2 до 21 дня. Вхідні ворота інфекції – пошкоджені шкірні покриви і слизові оболонки (ротова порожнина, слизова оболонка очей), на які потрапляє вірус Ебола. Характер захворювання визначається тропністю вірусу, тобто, здатністю вражати «улюблені» клітини-мішені, якими є ендотелій кровоносних судин, стовбурові поліпотентні клітини кісткового мозку [33]. При інфікуванні вірусом Ебола відбуваються наступні процеси:

1. змін на місці проникнення вірусу немає, з вхідних воріт інфекції вірус проникає в регіонарні лімфовузли, де і розмножується; клінічних симптомів на цій стадії патогенезу немає [6,8];

2. вірус проникає в кров (вірусемія, токсемія), симптоматичними проявами чого у хворого є гарячка та інтоксикація, на цьому етапі людина стає заразною для оточуючих; окрім самого вірусу, опосередковану токсичну дію має фермент NO-синтаза, що виробляється макрофагами для здійснення цитотоксичної дії [3,8,33];

3. враження ендотелію кровоносних судин в різних органах і системах характеризується розвитком поліорганної патології; у печінці, нирках, міокарді, селезінці, легенях та інших органах з'являються некрози, крововиливи, запальні зміни [8,33];

4. надмірна запальна реакція – «цитокіновий шторм» - посилення активності цитокінів і хемокінів призводить до розвитку тромбогеморагічного синдрому (ДВЗ-синдрому), що проявляється крововиливами і кровотечами, при цьому важлива роль відводиться гемолітичній активності системи комплементу [5,8,33,35,53];

5. гуморальна імунна відповідь відіграє важливу роль в патогенезі гарячки Ебола; у сироватці тих, що вижили після гарячки Ебола, відмічають підвищення рівня імуноглобулінів G до глікопротеїну GP, а у загинувших вони відсутні. У тварин також виявлена кореляція між виживанням і рівнем специфічного IgG (до GP) [51].

Характерною особливістю вірусу Ебола є його здатність порушувати імунну відповідь – як клітинну, так і гуморальну [18,20,27,48,50,53]. Важливу роль при цьому відіграють феномени антигілозалежного посилення інфекції та імунологічного імпринтингу. Феномен антигілозалежного посилення інфекції полягає у тому, що вірусоспецифічні антитіла зв'язують вірус і через взаємодію з рецепторами Fc і/або рецепторами комплементу, розташованими на поверхні клітин, посилюють не тільки його проникнення в фагоцити, а в окремих випадках – і його реплікацію. Феномен спостерігається в двох варіантах:

а) комплемент-опосередковане антигілозалежне посилення інфекції [35];

б) незалежне від комплементу і пов'язане з Fc-рецептором посилення інфекції [47,48].

Особливості вірусів, що викликають феномен антигілозалежного посилення інфекції, наступні:

а) зазвичай такі віруси реплікуються в макрофагах;

б) вони індують продукцію великої кількості антитіл зі слабкою здатністю до нейтралізації гомологічних вірусів;

в) здатні до персистентної інфекції, що характеризується тривалою віремією [48].

Дослідженнями виявлено здатність сироватки реконвалесцентів, що перехворіли на гарячку Ебола (Zaire), збільшувати інфекційність вірусу відносно клітин 293-ої лінії, клітин нирок мавп і ендотеліальних клітин пупкової вени людини. Дослідниками показано, що основну роль в цьому процесі грають окремі анти-IgM, специфічні до GP, і що вираженість феномену антигілозалежного посилення інфекції різна у сироваток, узятих від різних пацієнтів. Аналогічні дані, отримані ними з сироваткою, узятою від мишей, імунізованих ДНК-вакциною з клонуваним геном GP. Феномен антигілозалежного посилення інфекції був менш виражений для субтипу вірусу Reston, ніж для вірусів субтипів Zaire і Sudan. Автори цих робіт припустили, що феномен антигілозалежного посилення інфекції відіграє важливу роль в патогенезі гарячки Ебола [12,47,48].

Клініка

Інкубаційний період в середньому складає 7 днів. Для гарячки Ебола характерне раптове підвищення температури до 39-40°C, сильна слабкість, м'язовий і головний біль, а також біль в горлі. Характерні виражена сухість і лоскотання в горлі (відчуття "мотузка" в горлі), біль в грудній клітці, сухий кашель. На 2-3-й день з'являється біль у животі, блювота, діарея з кров'ю (мелена), що призводить до зневоднення. На 3-4 добу

з'являються кишкові, шлункові, маткові кровотечі, кровоточивість слизових оболонок, геморагії в місцях ін'єкцій, крововиливи в кон'юнктиву. Геморагічний синдром швидко прогресує. Можлива поява висипу на шкірі (у європейців макулопапульозний характер; у корінного населення Африки короподібний зливного характеру, часто не діагностується). Смерть настає на 8-9 добу від масивної крововтрати. За сприятливих умов гарячковий період триває 10-12 діб, одужання повільне - впродовж 2-3 місяців.

Перш ніж діагностувати гарячку Ебола, необхідно виключити наступні захворювання: малярія, черевний тиф, шигельоз, холера, лептоспіроз, чума, рикетсіоз, поворотний тиф, менінгіт, гепатит та інші вірусні геморагічні гарячки [6,7,8,46].

Лабораторна діагностика

Досліджуваний матеріал: кров, носоглотковий змив, харкотиння, блювотні маси, сеча, випорожнення, предмети вжитку, секційний матеріал. Тестування зразків, взятих у пацієнтів, представляє надзвичайно високу біологічну небезпеку і його можна проводити тільки в умовах максимальної біологічної ізоляції [8]. Остаточний діагноз вірусних інфекцій Ебола може бути поставлений тільки в лабораторних умовах на основі проведення цілого ряду різних методів.

1. Експрес-діагностика (тести на виявлення антигенів у досліджуваному матеріалі): реакція імунофлюоресценції (РІФ); зворотна транскрипційна полімеразна ланцюгова реакція (ЗТ-ПЛР), транскрипційний метод ампліфікації, запатентований компанією BioMerieux під назвою "NASBA" (метод виявлення тільки РНК); ПЛР у режимі реального часу (метод, що не вимагає етапу електрофорезу) [1,6,9,14].

2. Вірусоскопічний метод: електронна мікроскопія тканин паренхіматозних органів або біоптатів шкіри [6,8].

3. Вірусологічний метод:

- на першому тижні хвороби виділення вірусу з крові і носоглоткового слизу можливе шляхом зараження клітинних культур морських свинок, Vero, VeroE-6, BGM, напіверещеплюваних клітин нирок зеленої мавпи [11];

- індикація вірусу (цитопатична дія вірусу в клітинних культурах слабо виражена); ознаками наявності вірусу в клітинах є їхнє руйнування та бляшкоутворення на моношарі клітин лінії Vero під напіврідким агаровим покриттям [11,15];

- ідентифікація виділеного вірусу проводиться в реакції нейтралізації з використанням типоспецифічних сироваток.

4. Серологічні методи дослідження - визначення антитіл в сироватці крові: ензим-зв'язаний імуносорбентний аналіз із захопленням антитіл ІФА (ELISA) з виявленням IgM, IgG. Імуноблотинг із застосуванням моноклональних антитіл до внутрішніх структурних білків вірусу VP24, VP35, VP40, NP [6,7,8,39].

Імунітет

Постінфекційний імунітет відносно стійкий. Повторні випадки захворювання рідкісні (виявлено не більше, ніж у 5% реконвалесцентів) [6,14].

Напрямки імунопрофілактики

Ліцензованої вакцини проти гарячки Ебола, готової для клінічного застосування, дотепер не існує. На теперішній час понад 15 вакцин проходять доклінічні випробування та 8 вакцин знаходяться на різних стадіях клінічної оцінки (дві з яких - на заключній). Серед перспективних вакцин: ДНК-вакцини, субдиничні (містять вірусоподібні часточки з поверхневими антигенами вірусу), векторні (рекомбінантні) [45].

Розробка ДНК-вакцин, заснованих на використанні плазмід, що кодують необхідні антигени, є привабливим напрямком вакцинології. Особливо застосування даного виду вакцин прийнятне при захворюваннях зі спорадичними спалахами. ДНК-вакцини не інфекційні, можуть бути швидко адаптовані відповідно до нових штамів вірусів. Можливе налагодження великого обсягу їх виробництва. Продукція антигену-мішені in situ призводить до індукції як гуморальної, так і клітинної імунної відповіді. Дві ДНК-вакцини, що кодують GP вірусу Ебола, пройшли I фазу клінічних випробувань. Результати досліджень виявили головний недолік цих вакцин - недостатній рівень імуногенності, що вимагає застосування високих доз, повторних вакцинацій та використання векторів (носіїв) для досягнення достатньо сильної і підтримки тривалої імунної відповіді. [32,42].

Нещодавно розроблена наночасточкова (субдинична) вакцина із застосуванням рекомбінантної технології. Являє собою мультипротейнові структури, що імітують аутентичну організацію і структуру нативного вірусу, але позбавлені вірусного геному. Наночасточкова EBOV GP вакцина пройшла доклінічне і першу фазу клінічного випробування з обнадійливими результатами, особливо при застосуванні з ад'ювантом (Matrix M). Важливими перевагами цього виду вакцини є високий рівень імуногенності, безпека, необов'язкове зберігання у замороженому стані, можливість швидкого виготовлення у великій кількості та невисока вартість [34].

Перспективними є векторні (рекомбінантні) вакцин на основі:

1) аденовірусу людини:

а) rAd5.EBOV – в основі вакцини - рекомбінантний аденовірусний вектор (носій), популярний завдяки легкості роботи з ним, можливості отримання його у високих титрах і викликати достатньої сили клітинну і гуморальну відповідь на антиген, що кодується [44]. Головний недолік застосування rAd5 у якості вектору – наявність імунітету проти даного сероваріанту аденовірусу, що значно впливає на ефективність вакцини і обмежує її використання у людей [23]. Альтернативним шляхом, що дозволяє уникнути цього недоліку, є застосування у якості носіїв серова-

ріантів аденовірусів, що рідко циркулюють серед людей – таких, як ChAd, Ad35 та Ad26;

б) CHAd3-EBOZ – вакцина, що виготовлена з ослабленого аденовірусу шимпанзе, який у результаті генетичних змін втратив здатність до реплікації в організмі людини і має вбудований ДНК-фрагмент, що кодує поверхневий глікопротеїн, необхідний для прикріплення вірусу до клітини-хазяїна і злиття мембран [29];

в) Ad26.ZEBOV – вакцина, отримана з аденовірусу людини 26 сероваріанту (Ad26), що експресує глікопротеїни Ебола-вірусу (EBOV та SUDV GP) і для підвищення ефективності застосовується у комбінації з вакцинним вектором Ankara - Bavarian Nordic, що експресує Marburg GP та NP (TAFV), мультвалентна вакцина позначається Ad26.ZEBOV/MVA-BN Filo [41,45];

г) вектор rAd35 з метою підвищення ефективності теж комбінується з вакцинним вектором Ankara - Bavarian Nordic, в результаті чого утворюється мультвалентний модифікований вектор, що кодує різні філовірусні глікопротеїни GPs [40].

1) вірусу везикулярного стоматиту (rVSV); вакцина на основі рекомбінантного вірусу везикулярного стоматиту (rVSV) з адсорбованим sGP спочатку показала високу ефективність в експериментах на тваринах - приматах та гризунах. Вченим вдалося створити міцний імунітет до родини філовірусів [37,52]. А нещодавно отримані попередні результати першої фази клінічних випробувань rVSV-векторної вакцини показали її достатньо високу ефективність при застосуванні у людей [45];

2) вірусу парагрипу людини (HPIV-3);

3) вірусу грипу.

Останні дві вакцини були розроблені російськими вченими і знаходяться на першій стадії випробувань з другої половини 2015 року [21].

Натепер загальноприйнятих і затверджених препаратів для специфічного лікування гарячки Ебола не існує. Для лікування хворих людей застосовують кров та плазму реконвалесцентів, що містять специфічні антитіла [21]. Перспективним напрямком видається застосування ліпосом у якості транспортерів при введенні специфічних імуноглобулінів. Так, введення суспензійного ліпосомального Ig проти вірусу Ебола (на основі 10% козиного імуноглобуліну) дозволило досягти найкращого терапевтичного ефекту за умов експериментальної гарячки Ебола у морських свинок [4]. Пошук шляхів отримання специфічних антитіл дозволить знайти вихід у вирішенні проблеми імунотерапії та імунопрофілактики гарячки Ебола. Один з таких шляхів – отримання рекомбінантних антитіл із комбінованих бібліотек нитчастих бактеріофагів, що експонують антитіла на своїй поверхні. Дослідниками була проведена процедура афінної селекції на вірусі Ебола. Зі збагаченої бібліотеки було відібрано три моноклональних фагових антитіла (МКА): 1E2, 2A4 та 4D1, що здатні взаємодіяти з

білками вірусу VP-24, VP-40 та NP відповідно [13].

Нещодавно було повідомлено про перспективний синтетичний аналог аденозину BCX4430 з високою активністю (в пробірці та *in vivo*). Він має широкий спектр противірусної активності, в тому числі ефективний у боротьбі з інфекціями, спричиненими філовірусами. BCX4430 пригнічує вірусну РНК-полімеразну активність і захищає макак від інфекції, спричиненої Марбург-вірусом, при введенні не пізніше 48 годин після зараження [49].

Тяжкість захворювання, рівень смертності, що сягає 90%, високий ризик розповсюдження інфекції, спричиненої вірусом Ебола з одного боку та відсутність ефективного етіотропного лікування і специфічної профілактики – з іншого, дозволяє розглядати описаний патоген як серйозну загрозу для світу у якості потенційної біологічної зброї [45]. Отже, наукові дослідження, представлені в огляді, мають надзвичайно важливе значення для розуміння патогенезу захворювання і є необхідним фундаментом для подальшого пошуку і розробки нових ефективних препаратів для специфічного лікування і профілактики гарячки Ебола.

Література

1. Бондарева О.С. Современные подходы к генотипированию возбудителей особо опасных инфекций / О.С. Бондарева, С.С. Савченко, Г.А. Ткаченко [и др.] // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2014. - №1. – С.35-44.
2. Вирусные геморрагические лихорадки. Доклад комитета экспертов ВОЗ. Женева; 1986. 119 с.
3. Дадаева А.А. Функциональная активность перитонеальных макрофагов при экспериментальной лихорадке Эбола / А.А. Дадаева, Л.П. Сизикова, А. . Челурнов // Вестник Российской Академии медицинских наук. – 2004. – № 8. – С. 7–11.
4. Зубавичене Н.М. Липосомальные и суспензионные формы иммуноглобулинов против лихорадки Эбола как новые лекарственные препараты / Н.М. Зубавичене, В.В. Золин, Е.А. Ставский // Проблемы особо опасных инфекций. – 2011. - Вып. 110. – С. 57-60.
5. Зубавичене Н.М. Прогнозирование тяжести геморрагической лихорадки Эбола по показателям активности компонента / Н.М. Зубавичене, Е.А. Ставский // Инфекционные болезни. – 2011. – Т. 9, № 1. – С. 33–36.
6. Инфекции, регулируемые Международными медико-санитарными правилами [Электронный ресурс] / В.Н. Козько, А.В. Бондаренко, Н.Ф. Меркулова [и др.]; ХНМУ. – Харьков, 2013. – <http://repo.knmu.edu.ua/handle/123456789/2854>
7. Малый В.П. Геморрагическая лихорадка Эбола / В.П. Малый // Клиническая иммунология. Алергология. Инфектология. – 2014. – № 6–7 (75–76).
8. Методические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике болезни, вызванной вирусом Эбола [Электронный ресурс] / Мин-во здравоохранения Рос. Федерации, 2014. – http://www.minzdrav.ru/sites/default/files/metodicheskie_rekomendacii_ebolа.pdf
9. Семенцова А.О. Разработка мультиплексной ПЦР в режиме реального времени для идентификации вирусов Марбург, Эбола и Ласса / А.О. Семенцова, А. Н. Шиков, В. А. Терновой [и др.] // Проблемы особо опасных инфекций. – 2011. – № 3 (109). – С. 64–67.
10. Субботина Е.Л. Свойства белков вируса Эбола / Е.Л. Субботина, А.В. Качко, А.А. Челурнов // Вопросы вирусологии. – 2006. – Т. 51, № 6. – С. 4–10.
11. Субботина Е.Л. Молекулярные механизмы репродукции вируса Эбола / Е.Л. Субботина, А.А. Челурнов // Вопросы вирусологии. – 2007. – Т. 52, № 1. – С. 10–16.
12. Супотницкий М.В. Вирусные геморрагические лихорадки / М.В. Супотницкий // Супотницкий М.В. Биологическая война. Введение в эпидемиологию искусственных эпидемических процессов и биологических поражений. – М.: Кафедра; Русская панорама, 2013. – С. 887–927.
13. Тикунова Н.В. Рекомбинантные антитела человека к вирусу Эбола: получение и характеристика / Н.В. Тикунова, Т.А. Бата-

- нова, А.А. Чепурнов // Вопросы вирусологии. – 2005. – Т. 50, № 5. – С. 25–28.
14. Титенко А.М. Научно-методологический подход к эпидемиологическому анализу и лабораторной диагностике болезней, вызванных вирусами Марбург и Эбола / А.М. Титенко, Е.И. Андаев // Проблемы особо опасных инфекций. – 2012. – № 3 (113). – С. 38–44.
 15. Устинова Е.Н. Титрование вирусов Эбола и Марбург по бляшкообразованию под полужидким агаровым покрытием / Е.Н. Устинова, А. М. Шестопалов, Л.Ф. Бакулина, А.А. Чепурнов // Вопросы вирусологии. – 2003. – Т. 48, № 1. – С. 43–44.
 16. Шелемба А.А. Молекулярно-клеточная оценка рекомбинантных белков VP24 в механизмах вирулентности вируса Эбола : дис. ... канд. биол. наук : 03.03.04 / А.А. Шелемба. – Новосибирск, 2014. – 120 с.
 17. Biedenkopf N. Phosphorylation of Ebola virus VP30 influences the composition of the viral nucleocapsid complex: impact on viral transcription and replication / N. Biedenkopf, B. Hartlieb, T. Hoenen, S.Becker // J Biol Chem. – 2013.- Vol.288. – P.11165–11174.
 18. Cardenas W.B. Evasion of the interferon-mediated antiviral response by filoviruses / W.B. Cardenas // Viruses. – 2010. – Vol. 2 (1). – P. 262–282.
 19. Changula K. Ebola and Marburg virus diseases in Africa: increased risk of outbreaks in previously unaffected areas? / K. Changula, M. Kajihara, A.S. Mweene, A. Takada // Microbiol. Immunol. – 2014. – Vol. 58 (9). – P. 483–491.
 20. de LaVega M.A. The multiple roles of sGP in Ebola pathogenesis / M.A. de LaVega, G. Wong, G.P. Kobinger, X. Qiu // Viral Immunol. – 2015. – Vol. 28 (1). – P. 3–9.
 21. "Ebola vaccines, therapies, and diagnostics". 6 July 2015. Retrieved 10 September 2015. Available at: http://www.who.int/medicines/emp Ebola_q_as/en/
 22. Feagins A.R. The VP40 protein of Marburg virus exhibits impaired budding and increased sensitivity to human tetherin following mouse-adaptation / A.R. Feagins, C.F. Basler // J Virol. – 2014. – Vol. 8 (2). – P. 869–874.
 23. Frahm N. Human adenovirus-specific T cells modulate HIV-specific T cell responses to an Ad5-vectored HIV-1 vaccine / N. Frahm, A.C. DeCamp, D.P. Friedrich [et al.] // J Clin Invest. – 2012. – Vol.122(1). – P.359–367.
 24. Johnson K.M. Isolation and partial characterization of a new virus causing acute haemorrhagic fever in Zaire / K.M. Johnson, J.V. Lange, P.A. Webb [et al.] // Lancet. – 1977. – Vol. 1. – P. 569–571.
 25. Hoenen T. Both matrix proteins of Ebola virus contribute to the regulation of viral genome replication and transcription / T. Hoenen, S. Jung, A. Herwig [et al.] // Virology. – 2010. – Vol.403. – P.55–66.
 26. Kuhn J.H. Proposal for a revised taxonomy of the family Filoviridae: classification, names of taxa and viruses, and virus abbreviations / J.H. Kuhn, S. Becker, H. Ebihara, T.W. Geisbert // Arch. Virol. – 2010. – Vol. 155 (12). – P. 2083–2103.
 27. Kühn A. How Ebola virus counters the interferon system / A. Kühn, S. Pöhlmann // Zoonoses Public Health. - 2012. – Vol. 59(2). – P.116–131.
 28. Lai K.Y. Human Ebola virus infection in West Africa: a review of available therapeutic agents that target different steps of the life cycle of Ebola virus / K.Y. Lai, W.Y. George Ng, F.F. Cheng // Infectious Diseases of Poverty. – 2014. Vol. 3 (43). Available at: <http://www.idpjournals.com/content/3/1/43>.
 29. Ledgerwood J.E. Chimpanzee Adenovirus Vector Ebola Vaccine — Preliminary Report / J.E. Ledgerwood, A.D. DeZure, D.A. Stanley [et al.] // New England Journal of Medicine. – 2014. – November 26, at NEJM.org. DOI: 10.1056/NEJMoa1410863. [Epub ahead of print].
 30. Lennemann N.J. Comprehensive Functional Analysis of N-Linked Glycans on Ebola Virus GP1 / N.J. Lennemann, B.A. Rhein, E. Ndungo [et al.] // MBio. – 2014. – Vol. 5 (1). – P. 862–913.
 31. Lopez C.A. Tratamientos experimentales contra el virus Ebola Zaire / C.A. Lopez // Anales de la Real Academia Nacional de farmacia. – 2014. – Vol. 80, № 4. – P. 649–665.
 32. Martin J.E. A DNA vaccine for Ebola virus is safe and immunogenic in a phase I clinical trial / J.E. Martin, N.J. Sullivan, M.E. Enama [et al.] // Clin Vaccine Immunol. – 2006. – Vol. 13(11). – P.1267–1277.
 33. Martinez R. B. Tissue and cellular tropism, pathology and pathogenesis of Ebola and Marburg Viruses / R. B. Martinez, D. L. Ng, P. W. Greer [et al.] // J Pathol. – 2014. – Oct. 9. – P. 153–174.
 34. Marzi A. Review Ebola virus vaccines: an overview of current approaches / A. Marzi, H. Feldmann // Expert Rev Vaccines. - 2014. - Vol. 13(4). – P. 521–531.
 35. McElroy K. Ebola hemorrhagic Fever: novel biomarker correlates of clinical outcome / K. McElroy, B.R. Erickson, T.D. Flietstra [et al.] // J Infect Dis. – 2014. – Vol. 210 (4). – P. 558–566.
 36. Mehedi M. Ebola virus RNA editing depends on the primary editing site sequence and an upstream secondary structure // M. Mehedi, T. Hoenen, S. Robertson [et al.] // PLoS Pathog. – 2013. – Vol. 9 (10) – P.e1003677.
 37. Mire C.E. Durability of a vesicular stomatitis virus-based marburg virus vaccine in nonhuman primates / C.E. Mire, J.B. Geisbert, K.N. Agans [et al.] // PLoS One. – 2014. – Vol.9 (4). – P.e94355.
 38. Murphy F.A. Colorized transmission electron micrograph (TEM) revealed some of the ultrastructural morphology displayed by an Ebola virus virion. Key words: 10815. Centers for disease control and prevention. Public Health Image Library (PHIL). [Electronic resource]. Access mode: <http://phil.cdc.gov/phil/home.asp>.
 39. Nakayama E. Enzyme-linked immunosorbent assay for detection of filovirus species-specific antibodies / E. Nakayama, A. Yokoyama, H. Miyamoto [et al.] // Clin Vaccine Immunol. – 2010. – Vol. 17 (11). – P. 1723–1728.
 40. National Institutes of Health (NIH) (2014) Immunology of Protection from Ebola Virus Infection. New York: National Institutes of Health; Available at: <https://olpa.od.nih.gov/PDFs%20Files/Congressional%20Hearings%20page/Congress%20114th/111914%20Fauci.pdf>
 41. Press Release (15 July 2015) [Electronic resource] // Bavarian Nordic announces that the Oxford Vaccines Group has initiated a Phase 2 study of the Ebola prime-boost vaccine regimen combining MVA-BN Filo and Janssen's Advac technology". Bavarian Nordic. Retrieved 16 July 2015. – Access mode: <http://hugin.info/100065/R/1921021/688362.pdf>.
 42. Sarwar U.N. Safety and immunogenicity of DNA vaccines encoding Ebolavirus and Marburgvirus wild-type glycoproteins in a phase I clinical trial / U.N. Sarwar, P. Costner, M. Enama [et al.] // J Infect Dis. – 2015. – Vol. 211(4). – P. 549–557.
 43. Silva L.P. Assembly of Ebola Virus Matrix Protein VP40 Is Regulated by Latch-Like Properties of N and C Terminal Tails / L.P. Silva, M. Vanzile, S. Bavari [et al.] // PLoS ONE. – 2012. – Vol. 7 (7) – P.e39978.
 44. Small J.C. Review Viruses - from pathogens to vaccine carriers / J.C. Small, H.C. Ertl // Curr Opin Virol. – 2011. – Vol.1(4). – P. 241–245.
 45. Sridhar S. Clinical development of Ebola vaccines / S. Sridhar // Ther Adv Vaccines 2015. - Vol. 3(5-6). – P. 125–138.
 46. Stock I. Marburg and Ebola hemorrhagic fevers-pathogens, epidemiology and therapy / I. Stock // Med Monatsschr Pharm. – 2014. – Vol. 37. – P. 324–330.
 47. Takada A. Antibody-dependent enhancement of viral infection: molecular mechanisms and in vivo implications / A. Takada, Y. Kawaoka // Rev. Med. Virol. — 2003. — Vol. 13, № 6. — P. 387–398.
 48. Tirado S.M. Antibody-dependent enhancement of virus infection and disease / S.M. Tirado, K.S. Yoon // Viral. Immunol. – 2003. – Vol. 164, № 1. – P. 69–86.
 49. Warren T.K. Protection against filovirus diseases by a novel broad-spectrum nucleoside analogue BCX4430 / J. Wells, S.A. Van Tongeren, N.L. Garza [et al.] // Nature. – 2014. Vol.508 (7496). – P. 402–405.
 50. Wauquier N. Human fatal zaireebola virus infection is associated with an aberrant innate immunity and with massive lymphocyte apoptosis / N. Wauquier, P. Becquart, C. Padilla [et al.] // PLoS Negl Trop Dis. – 2010. – Vol. 4 (10). – P. 837.
 51. Wong G. Immune parameters correlate with protection against Ebola virus infection in rodents and nonhuman primates / G. Wong, J. S. Richardson, S. Pillet [et al.] // Sci Transl Med. – 2012. – Vol. 4 (158). – P. 146.
 52. Wong G. Immunization with vesicular stomatitis virus vaccine expressing the Ebola glycoprotein provides sustained long-term protection in rodents / G. Wong, J. Audet, L. Fernando [et al.] // Vaccine. – 2014. – Vol. 32 (43). – P. 5722–5729.
 53. Xu W. Ebola Virus VP24 Targets a Unique NLS Binding Site on Karyopherin Alpha 5 to Selectively Compete with Nuclear Import of Phosphorylated STAT1 / W. Xu, G.K. Amarasinghe // Cell Host and Microbe. — 2014. — Т. 16. — № 2. — С.187–200.

References

1. Bondareva O.S. Sovremennye podhody k genotipirovaniyu vozбудitelej osobo opasnyh infekcij / O.S. Bondareva, S.S. Savchenko, G.A. Tkachenko [i dr.] // Jepidemiologija i infekcionnyye bolezni. – 2014. - №1. – S.35–44.
2. Virusnye gemorragicheskie lihoradki. Doklad komiteta jekspertov VOZ. Zheneva; 1986. 119 s.
3. Dadaeva A.A. Funkcional'naja aktivnost' peritoneal'nyh makrofagov pri jeksperimental'noj lihoradke Jebola / A.A. Dadaeva, L.P. Sizikova, A. . Chepurnov // Vestnik Rossijskoj Akademii medicinskih nauk. – 2004. – № 8. – S. 7–11.
4. Zubavichene N.M. Liposomal'nye i suspenzionnye formy immunoglobulinov protiv lihoradki Jebola kak novye lekarstvennyye preparaty / N.M. Zubavichene, V.V. Zolin, E.A. Stavskij // Problemy osobo opasnyh infekcij. – 2011. - Vyp. 110. – S. 57–60.
5. Zubavichene N.M. Prognozirovanie tjazhesti gemorragicheskoy lihoradki Jebola po pokazateljam aktivnosti kompleksa / N.M. Zubavichene, E.A. Stavskij // Infekcionnyye bolezni. – 2011. –Т. 9, № 1. – S. 33–36.
6. Infekcii, reguliruemye Mezhdunarodnymi mediko-sanitarnymi pravilami [Jelektronnyj resurs] / V.N. Koz'ko, A.V. Bondarenko, N.F.

- Merkulova [i dr.]; HNMU. – Har'kov, 2013. – <http://repo.knmu.edu.ua/handle/123456789/2854>
7. Malyj V.P. Gemorragicheskaja lihoradka Jebola / V.P. Malyj // Klinichna imunologija. Alergologija. Infektologija. – 2014. – № 6–7 (75–76).
 8. Metodicheskie rekomendacii po diagnostike, lecheniju i profilaktike bolezni, vyzvannoj virusom Jebola [Elektronnyj resurs] / Min-vo zdruvoohranenija Ros. Federacii, 2014. – http://www.minzdravov.ru/sites/default/files/metodicheskie_rekomendacii_ebolapdf
 9. Semencova A.O. Razrabotka multipleksnoj PCR v rezhime real'nogo vremeni dlja identifikacii virusov Marburg, Jebola i Lassa / A.O. Semencova, A. N. Shikov, V. A. Ternovoj [i dr.] // Problemy osobo opasnyh infekcij. – 2011. – № 3 (109). – S. 64–67.
 10. Subbotina E.L. Svojsva belkov virusa Jebola / E.L. Subbotina, A.V. Kachko, A.A. Chepurinov // Voprosy virusologii. – 2006. – T. 51, № 6. – S. 4–10.
 11. Subbotina E.L. Molekuljarnye mehanizmy reprodukcii virusa Jebola / E.L. Subbotina, A.A. Chepurinov // Voprosy virusologii. – 2007. – T. 52, № 1. – S. 10–16.
 12. Supotnickij M.V. Virusnye gemorragicheskie lihoradki / M.V. Supotnickij // Supotnickij M.V. Biologicheskaja vojna. Vvedenie v jepidemiologiju iskusstvennyh jepidemicheskikh processov i biologicheskikh porazhenij. – M.: Kafedra; Russkaja panorama, 2013. – S. 887–927.
 13. Tikunova N.V. Rekombinantnye antitela cheloveka k virusu Jebola: poluchenie i harakteristika / N.V. Tikunova, T.A. Batanova, A.A. Chepurinov // Voprosy virusologii. – 2005. – T. 50, № 5. – S. 25–28.
 14. Titenko A.M. Nauchno-metodologicheskij podhod k jepidemiologicheskomu analizu i laboratornoj diagnostike boleznej, vyzvannyh virusami Marburg i Jebola / A.M. Titenko, E.I. Andaev // Problemy osobo opasnyh infekcij. – 2012. – № 3 (113). – S. 38–44.
 15. Ustinova E.N. Tirovanie virusov Jebola i Marburg po bljashkoobrazovaniju pod poluzhidkim agarovym pokrytjem / E.N. Ustinova, A. M. Shestopalov, L.F. Bakulina, A.A. Chepurinov // Voprosy virusologii. – 2003. – T. 48, № 1. – S. 43–44.
 16. Shelemba A.A. Molekuljarno-kletochnaja ocenka rekombinantnyh belkov VP24 v mehanizmah virulentnosti virusa Jebola : dis. ... kand. biolog. nauk : 03.03.04 / A.A. Shelemba. – Novosibirsk, 2014. – 120 s.
 17. Biedenkopf N. Phosphorylation of Ebola virus VP30 influences the composition of the viral nucleocapsid complex: impact on viral transcription and replication / N. Biedenkopf, B. Hartlieb, T. Hoenen, S.Becker // J Biol Chem. – 2013.- Vol.288. – P.11165-11174.
 18. Cardenas W.B. Evasion of the interferon-mediated antiviral response by filoviruses / W.B. Cardenas // Viruses. – 2010. – Vol. 2 (1). – P. 262–282.
 19. Changula K. Ebola and Marburg virus diseases in Africa: increased risk of outbreaks in previously unaffected areas? / K. Changula, M. Kajihara, A.S. Mweene, A. Takada // Microbiol. Immunol. – 2014. – Vol. 58 (9). – P. 483–491.
 20. de LaVega M.A. The multiple roles of sGP in Ebola pathogenesis / M.A. de LaVega, G. Wong, G.P. Kobinger, X. Qiu // Viral Immunol. – 2015. – Vol. 28 (1). – P. 3–9.
 21. "Ebola vaccines, therapies, and diagnostics". 6 July 2015. Retrieved 10 September 2015. Available at: http://www.who.int/medicines/emp_ebolavacc/en/
 22. Feagins A.R. The VP40 protein of Marburg virus exhibits impaired budding and increased sensitivity to human tetherin following mouse-adaptation / A.R. Feagins, C.F. Basler // J Virol. – 2014. – Vol. 8 (2). – P. 869–874.
 23. Frahm N. Human adenovirus-specific T cells modulate HIV-specific T cell responses to an Ad5-vectored HIV-1 vaccine / N. Frahm, A.C. DeCamp, D.P. Friedrich [et al.] // J Clin Invest. – 2012. – Vol.122(1). – P.359-367.
 24. Johnson K.M. Isolation and partial characterization of a new virus causing acute haemorrhagic fever in Zaire / K.M. Johnson, J.V. Lange, P.A. Webb [et al.] // Lancet. – 1977. – Vol. 1. – P. 569–571.
 25. Hoenen T. Both matrix proteins of Ebola virus contribute to the regulation of viral genome replication and transcription / T. Hoenen, S. Jung, A. Herwig [et al.] // Virology. – 2010. – Vol.403. – P.55-66.
 26. Kuhn J.H. Proposal for a revised taxonomy of the family Filoviridae: classification, names of taxa and viruses, and virus abbreviations / J.H. Kuhn, S. Becker, H. Ebihara, T.W. Geisbert // Arch. Virol. – 2010. – Vol. 155 (12). – P. 2083–2103.
 27. Kühl A. How Ebola virus counters the interferon system / A. Kühl, S. Pöhlmann // Zoonoses Public Health. – 2012. – Vol. 59(2). – P.116-131.
 28. Lai K.Y. Human Ebola virus infection in West Africa: a review of available therapeutic agents that target different steps of the life cycle of Ebola virus / K.Y. Lai, W.Y. George Ng, F.F. Cheng // Infectious Diseases of Poverty. – 2014. Vol. 3 (43). Available at: <http://www.idpjournals.com/content/3/1/43>.
 29. Ledgerwood J.E. Chimpanzee Adenovirus Vector Ebola Vaccine — Preliminary Report / J.E. Ledgerwood, A.D. DeZure, D.A. Stanley [et al.] // New England Journal of Medicine. – 2014. - November 26, at NEJM.org. DOI: 10.1056/NEJMoa1410863. [Epub ahead of print].
 30. Lennemann N.J. Comprehensive Functional Analysis of N-Linked Glycans on Ebola Virus GP1 / N.J. Lennemann, B.A. Rhein, E. Ndungo [et al.] // MBio. – 2014. – Vol. 5 (1). – P. 862–913.
 31. Lopez C.A. Tratamientos experimentales contra el virus Ebola Zaire / C.A. Lopez // Anales de la Real Academia Nacional de farmacia. – 2014. – Vol. 80, № 4. – P. 649–665.
 32. Martin J.E. A DNA vaccine for Ebola virus is safe and immunogenic in a phase I clinical trial / J.E. Martin, N.J. Sullivan, M.E. Enama [et al.] // Clin Vaccine Immunol. – 2006. – Vol. 13(11). – P.1267-1277.
 33. Martinez R. B. Tissue and cellular tropism, pathology and pathogenesis of Ebola and Marburg Viruses / R. B. Martinez, D. L. Ng, P. W. Greer [et al.] // J Pathol. – 2014. – Oct. 9. – P. 153–174.
 34. Marzi A. Review Ebola virus vaccines: an overview of current approaches / A. Marzi, H. Feldmann // Expert Rev Vaccines. – 2014. - Vol. 13(4). – P. 521-531.
 35. McElroy K. Ebola hemorrhagic Fever: novel biomarker correlates of clinical outcome / K. McElroy, B.R. Erickson, T.D. Flietstra [et al.] // J Infect Dis. – 2014. –Vol. 210 (4). – P. 558–566.
 36. Mehedi M. Ebola virus RNA editing depends on the primary editing site sequence and an upstream secondary structure // M. Mehedi, T. Hoenen, S. Robertson [et al.] // PLoS Pathog. – 2013. – Vol. 9 (10) – P.e1003677.
 37. Mire C.E. Durability of a vesicular stomatitis virus-based marburg virus vaccine in nonhuman primates / C.E. Mire, J.B. Geisbert, K.N. Agans [et al.] // PLoS One. – 2014. - Vol.9 (4). – P.e94355.
 38. Murphy F.A. Colorized transmission electron micrograph (TEM) revealed some of the ultrastructural morphology displayed by an Ebola virus virion. Key words: 10815. Centers for disease control and prevention. Public Health Image Library (PHIL). [Electronic resource]. Access mode: <http://phil.cdc.gov/phil/home.asp>.
 39. Nakayama E. Enzyme-linked immunosorbent assay for detection of filovirus species-specific antibodies / E. Nakayama, A. Yokoyama, H. Miyamoto [et al.] // Clin Vaccine Immunol. – 2010. – Vol. 17 (11). – P. 1723–1728.
 40. National Institutes of Health (NIH) (2014) Immunology of Protection from Ebola Virus Infection. New York: National Institutes of Health; Available at: <https://olpa.od.nih.gov/PDFs/PDFs/Congressional%20Hearings%20page/Congress%20114th/11914%20Fauci.pdf>
 41. Press Release (15 July 2015) [Electronic resource] // Bavarian Nordic announces that the Oxford Vaccines Group has initiated a Phase 2 study of the Ebola prime-boost vaccine regimen combining MVA-BN Filo and Janssen's Advac technology". Bavarian Nordic. Retrieved 16 July 2015. – Access mode: <http://hugin.info/100065/R/1921021/688362.pdf>.
 42. Sarwar U.N. Safety and immunogenicity of DNA vaccines encoding Ebola virus and Marburgvirus wild-type glycoproteins in a phase I clinical trial / U.N. Sarwar, P. Costner, M. Enama [et al.] // J Infect Dis. – 2015. – Vol. 211(4). - P. 549-557.
 43. Silva L.P. Assembly of Ebola Virus Matrix Protein VP40 Is Regulated by Latch-Like Properties of N and C Terminal Tails / L.P. Silva, M. Vanzile, S. Bavari [et al.] // PLoS ONE. – 2012. – Vol. 7 (7) – P.e39978.
 44. Small J.C. Review Viruses - from pathogens to vaccine carriers / J.C. Small, H.C. Ertl // Curr Opin Virol. – 2011. – Vol.1(4). – P. 241-245.
 45. Sridhar S. Clinical development of Ebola vaccines / S. Sridhar // Ther Adv Vaccines 2015. - Vol. 3(5-6). – P. 125–138.
 46. Stock I. Marburg and Ebola hemorrhagic fevers-pathogens, epidemiology and therapy / I. Stock // Med Monatsschr Pharm. – 2014. – Vol. 37. – P. 324–330.
 47. Takada A. Antibody-dependent enhancement of viral infection: molecular mechanisms and in vivo implications / A. Takada, Y. Kawaoaka // Rev. Med. Virol. – 2003. – Vol. 13, № 6. — P. 387-398.
 48. Tirado S.M. Antibody-dependent enhancement of virus infection and disease / S.M. Tirado, K.S. Yoon // Viral. Immunol. – 2003. – Vol. 164, № 1. – P. 69–86.
 49. Warren T.K. Protection against filovirus diseases by a novel broad-spectrum nucleoside analogue BCX4430 / J. Wells, S.A. Van Tongeren, N.L. Garza [et al.] // Nature. – 2014. Vol.508 (7496). – P. 402-405.
 50. Wauquier N. Human fatal zaire ebola virus infection is associated with an aberrant innate immunity and with massive lymphocyte apoptosis / N. Wauquier, P. Becquart, C. Padilla [et al.] // PLoS Negl Trop Dis. – 2010. – Vol. 4 (10). – P. 837.
 51. Wong G. Immune parameters correlate with protection against Ebola virus infection in rodents and nonhuman primates / G. Wong, J. S. Richardson, S. Pillet [et al.] // Sci Transl Med. – 2012. – Vol. 4 (158). – P. 146.
 52. Wong G. Immunization with vesicular stomatitis virus vaccine expressing the Ebola glycoprotein provides sustained long-term protection in rodents / G. Wong, J. Audet, L. Fernando [et al.] // Vaccine. – 2014. – Vol. 32 (43). – P. 5722–5729.
 53. Xu W. Ebola Virus VP24 Targets a Unique NLS Binding Site on Karyopherin Alpha 5 to Selectively Compete with Nuclear Import of Phosphorylated STAT1 / W. Xu, G.K. Amarasinghe // Cell Host and Microbe. – 2014. – T. 16. – № 2. — S.187–200.

Реферат

ВИРУС ЭБОЛА: ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ И ПРИНЦИПЫ ЛАБОРАТОРНОЙ ДИАГНОСТИКИ, НАПРАВЛЕНИЯ ИММУНОПРОФИЛАКТИКИ

Ананьева М.М., Кныш О.В.

Ключевые слова: вирус Эбола, факторы патогенности, лабораторная диагностика, иммунопрофилактика.

В обзоре представлены современные взгляды на этиологию, патогенез, принципы лабораторной диагностики, перспективные направления специфической профилактики и лечения геморрагической лихорадки, вызванной вирусом Эбола. Заболевание является природно-очаговым со стойкой тенденцией к расширению нозоареала, с множественными путями передачи. Характеризуется тяжелым течением, высоким уровнем летальности (до 90%). Вирус Эбола отнесен к семейству Filoviridae, роду Filovirus. Различают 5 его подтипов. Вирион крупный, нитевидной формы, покрытый суперкапсидом, содержащий одноцепочечную минус-РНК. Геном вируса кодирует синтез восьми белков, выполняющих не только структурную, регуляторную, рецепторную и ферментативную функцию, но и являющихся мощными факторами патогенности. Вирус Эбола вызывает нарушения иммунного ответа - как клеточного, так и гуморального. Важную роль в патогенезе геморрагической лихорадки играют феномены антителозависимого усиления инфекции, иммунологического импринтинга и чрезмерная реакция со стороны иммунной системы, приводящая к поражению эндотелия кровеносных сосудов и развитию синдрома внутрисосудистого свертывания. В лабораторной диагностике большое значение придается экспресс методам исследования. В настоящее время много разных разработанных вакцин (ДНК-вакцины, субъединичные, векторные) и специфических иммуноглобулинов проходят доклинические и клинические этапы оценки эффективности.

Summary

EBOLA VIRUS: PATHOGENETIC ASPECTS AND PRINCIPLES OF LABORATORY DIAGNOSIS, DIRECTIONS OF IMMUNOPREVENTION

Ananjeva M.M., Knysh O.V.

Key words: Ebola virus, pathogenicity factors, laboratory diagnostics, immunoprevention.

Modern views on etiology, pathogenesis, the principles of laboratory diagnostics and the perspective directions of specific prevention and treatment of the hemorrhagic fever caused by the Ebola virus are presented in this review paper. This disease is naturofocal with steady tendency to expansion of a nozoareal, with multiple ways of transmission. The hemorrhagic fever is characterized by serious course, high mortality rate, up to 90%. The Ebola virus is a member of family Filoviridae, the genus Filovirus, comprises five distinct species. The virion is enveloped, large-sized and threadlike, containing a single-stranded, negative RNA. The genome of a virus encodes synthesis of eight proteins which are carrying out not only structural, regulatory, receptor and enzymatic functions, but also being major pathogenic determinants. The Ebola virus causes disturbances of the immune response - both cellular, and humoral. Phenomena of antibody-dependent enhancement of infection, an immunological imprinting and the excessive reaction of immune system play an important role in pathogenesis of the hemorrhagic fever, leading to damage of blood vessels endothelia and to development of disseminated intravascular coagulation syndrome. Express research methods are of great value in laboratory diagnostics. A number of different vaccines (DNA-vaccines, virus-like-particles and viral vectors) and specific immunoglobulins are being developed by assessing preclinical and clinical efficacy now.

УДК 615 : 546.72

Важнича О.М., Дев'яткіна Т.О., Мокляк Є.В.

ФАРМАКОЛОГІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ НАНОЧАСТИНОК МАГНЕТИТУ

ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія», м Полтава

Одним із напрямків нанофармакології є вивчення магнітних наночастинок (НЧ), до яких належать НЧ нуль-валентного заліза і оксидів заліза, а також композитні матеріали на їх основі. Мета роботи – на основі огляду літературних джерел узагальнити відомості щодо фармакокінетики та фармакодинаміки НЧ магнетиту (оксиду заліза II, III). Показано, що їх фармакокінетика характеризується широким розподілом в організмі, процесингом у клітинах ретикулоендотеліальної системи, накопиченням у заліздепонуючих органах і відзначається керованістю в разі накладання зовнішнього магнітного поля. Специфічність значень фармакокінетичних параметрів окремих видів НЧ магнетиту та препаратів на їх основі зумовлюється розмірами частинок і використанням покриттям. У фармакодинаміці НЧ магнетиту крім антианемічного ефекту виражені магнітні властивості, які зумовлюють магніто-резонансну (діагностичну), транспортну та гіпертермічну дії. Отже, НЧ магнетиту мають своєрідну фармакокінетику й фармакодинаміку, які визначається їх розмірами, структурою, характером стабілізуючих речовин. Магнітні властивості цих НЧ дозволяють поєднувати в одному препараті діагностичну й терапевтичну дію, реалізуючи принцип тераностики, а особливості антианемічного ефекту – створювати засоби, які мають переваги над існуючими стимуляторами еритропоезу.

Ключові слова: наночастинок оксиду заліза, магнетит, фармакодинаміка, фармакокінетика, тераностика.

Робота є фрагментом планової ініціативної НДР «Пошук засобів з числа похідних 2-оксоіндолу, 3-оксипіридину та інших біологічно активних речовин для фармакокорекції адаптивних процесів при порушеннях гомеостазу різної етіології» (№ державної реєстрації 0111U004879).

Нанотехнології все глибше проникають у різні галузі науки і техніки, зокрема фармакології, в якій сформувався новий напрямок – нанофармакологія [1]. Серед іншого увага спеціалістів у цій галузі зосереджена на вивченні магнітних наночастинок (НЧ), до яких належать НЧ нуль-валентного заліза і оксидів заліза, а також композитні матеріали на їх основі [1, 2]. Інтерес медицини до таких НЧ визначається можливістю керувати ними за допомогою зовнішнього магнітного поля, здатністю до біодеградації в організмі, порівняно невисокою токсичністю, каталітичним потенціалом, а також поширеністю заліза в природі та його невисокою вартістю [1, 2].

У біомедичних дослідженнях часто використовують оксиди заліза, особливо магнетит (Fe_3O_4 , або оксид заліза II, III). Як і інші наноксиди заліза, він має слабші магнітні властивості, ніж НЧ на основі металів, але стійкий до окиснення й має стабільні магнітні характеристики [3]. Аналіз експериментальних даних та застосування в клініці препаратів наномагнетиту, які з'явилися в світі (ферумоксид, або AMI-25 (Endorem™, Guerbet або Feridex®, AMAG Pharmaceuticals), ферукарботран, або SHU555A (Resovist®, Bayer Schering Pharma AG), ферумокстран-10, або AMI-227 (Sinerem®, Guerbet та Combidex®, AMAG Pharmaceuticals), SHU555C (Supravist™, Bayer Schering Pharma AG), феруглосе або NC100150 (Clariscan®, GE Healthcare) та інші) потребує формування цілісного уявлення про фармакологічні властивості НЧ магнетиту.

Мета представленої роботи – на основі огляду літературних джерел узагальнити відомості щодо фармакокінетики та фармакодинаміки НЧ магнетиту.

Властивості НЧ магнетиту значною мірою залежать від їх розміру, тому класифікація за цим

принципом широко використовується в літературі. НЧ магнетиту, які належать до суперпарамагнітних НЧ оксиду заліза (superparamagnetic iron oxide nanoparticles, SPIONs), поділяють на три види: надмалі суперпарамагнітні НЧ оксиду заліза (ultrasmall superparamagnetic iron oxide nanoparticles, USPIO) з діаметром 10-50 нм, малі або стандартні суперпарамагнітні НЧ оксиду заліза (small/standart superparamagnetic iron oxide nanoparticles, SSPIO) з діаметром 60-150 нм, пероральні (великі) частинки оксиду заліза (micron-sized particles of iron oxide, MPIO) з діаметром у кілька мікрметрів (300 нм-3,5 мкм) [4].

Вивчаючи НЧ магнетиту, створюють ферофлюїди – суспензії або колоїдні розчини НЧ, стабілізовані поверхнево-активними речовинами у рідких середовищах [5]. На їх основі можливе одержання рідких лікарських форм, придатних до парентерального введення. У ферофлюїдах на гідрофільній основі магнетит може використовуватися навіть без поверхнево-активної речовини, а самі такі рідини можуть бути основою не лише ін'єкційних, а й м'яких магнітних лікарських форм, наприклад мазі для лікування ран [6]. Нанорідини готують як на гідрофільних, так і на гідрофобних розчинниках [7].

З метою стабілізації НЧ магнетиту в рідкому середовищі їх інкапсулюють («покривають» оболонкою, мушлею – shell), що забезпечує стабільність до окиснення, корозії та агрегації, дозволяє зберегти однодоменність [1, 2, 3]. Застосовують різноманітні мономерні та полімерні покриття, інкапсуляцію в ліпосоми чи еритроцити [2, 3, 8]. Полімерні покриття дозволяють кон'югувати НЧ магнетиту з лікувальними агентами, що перетворює їх на системи доставки ліків [9].

Полімерні агенти, які утворюють мушлю, ви-

значають не тільки гідродинамічний розмір та фізико-хімічні властивості НЧ, а й їхню біологічну активність: поглинання макрофагами, взаємодію з клітинами-мішенями, токсичність [10, 11]. Це означає, що покриття магнітних НЧ може обиратися згідно з конкретним призначенням. Наприклад, для уникнення опсонізації як біосумісне покриття застосовують декстрин (препарат ферумокстран-10). Водночас НЧ магнетиту з покриттям карбоксидекстраном і карбоксиметилдекстраном (препарати ферукарботран і ферумокситол) поглинаються макрофагами сильніше, ніж НЧ, вкриті декстрином. Для тривалого уникнення захоплення фагоцитами застосовують поліетиленгліколь (як приклад, феруглосе) [11]. При цьому захоплення НЧ клітинами залежить від довжини полімерного «хвоста», як це показано для НЧ магнетиту, покритих поліетиленоксидом [12]. Імобілізація макромолекул (ДНК, білків) на поверхні НЧ магнетиту веде до стабілізації цих молекул, що важливо для збереження функціональної активності та афінитету до мішені, коли націлювання здійснюється за допомогою антитіл [13].

Численні наукові статті присвячені фармакокінетиці та фармакодинаміці НЧ магнетиту. Ці НЧ вводяться в організм внутрішньовенним, пероральним чи ректальним шляхами в залежності від мети їх застосування [1, 14]. Вони широко розподіляються в організмі і виявляються в різних тканинах, включаючи нирки, серце, легені, мозок, шлунок, кістковий мозок, але найбільше концентруються в печінці й селезінці [15, 16]. На прикладі ферумокстрану-10 показано, що НЧ магнетиту захоплюються клітинами ретикулоендотеліальної системи в селезінці, лімфатичних вузлах, кістковому мозку та печінці [16]. Накопичуючись у лізосомах, вони підлягають біодеградації: залізо вступає в звичайний для цього елемента метаболічний цикл, а декстран виводиться нирками.

Потрапляючи в органи й тканини, НЧ магнетиту певний час лишаються поза клітинами. Зокрема, в печінці щурів вони знаходяться позаклітинно протягом 1 години після введення, після чого захоплюються ретикулоендотеліальними клітинами за відсутності істотного поглинання гепатоцитами [17]. Проходячи в центральну нервову систему USPIO за годину після введення детектуються у вигляді екстраклітинних кластерів поблизу ушкодженого гематоенцефалічного бар'єру з подальшою акумуляцією в макрофагах [18].

Розподіл SSPIO та USPIO в організмі має певні відмінності [19]. Після внутрішньовенного введення SSPIO основна їх частина, зважаючи на великий гідродинамічний розмір (понад 50 нм), досить швидко акумулюється у печінці й селезінці, а час напіввиведення з плазми крові SSPIO знаходиться на рівні хвилин. USPIO за розмірами менші за 50 нм, в результаті чого вони повільніше виводяться нирками та (або) за-

тримуються в печінці, мають значно довший час напіввиведення з плазми крові, який триває годину чи більше [19]. Це вказує на зменшену опсонізацію та захоплення цих НЧ макрофагами. На мічених за допомогою ізотопу Fe^{59} USPIO показано, що, крім типового для наномангнетиту накопичення в печінці та селезінці, значна кількість НЧ депонується в лімфатичних вузлах і кістковому мозку [20].

Характеризуючи розподіл НЧ магнетиту, потрібно відмітити їх здатність до таргетингу. Наномангнетиту притаманне пасивне накопичення в ділянці злоякісної пухлини, зумовлене її циркуляторними та метаболічними особливостями – пасивний таргетинг [21, 22]. Наявність на поверхні НЧ магнетиту специфічних лігандів може бути основою для активного таргетингу, в результаті якого частинки будуть накопичуватися переважно в тканинах-мішенях, де є специфічні рецептори [23, 24]. У разі магнітного таргетингу розподіл наномангнетиту коригується просторовими характеристиками зовнішнього магнітного поля [24].

Значною перевагою НЧ магнетиту є їхня здатність до біодеградації в організмі. На прикладі міченого Fe^{59} AMI-25 показано, що час напіврозпаду цього препарату в печінці й селезінці становить 3 і 4 доби відповідно, що свідчить про утилізацію заліза з НЧ у цих органах [25]. Вже через 1 годину після введення AMI-25 щурам понад 80% дози нанозаліза накопичувалося в печінці, близько 6% – у селезінці. Пікові концентрації заліза в цих органах розвивалися відповідно через 2 та 4 години. Надалі залізовмісні клітини в печінці (клітини Купфера) поступово зникали, і вже на 16-у добу в паренхімі печінки не спостерігалось підвищеної кількості заліза. В іншому дослідженні щурам вводили НЧ магнетиту NC100150 у дозах від 1 до 5 мг заліза (Fe)/кг з дослідженням печінки протягом 133 днів [26]. Було показано, що кількість заліза лишається підвищеною протягом 63 днів у всіх групах, а період напіввиведення нанозаліза з печінки залежить від дози. При мінімальній дозі він становить 8 днів, а в дозах 2 і 5 мг Fe/кг цей процес був експоненціальним зі швидкою початковою фазою (7-8 днів) та наступним повільним виведенням (43-46 діб), що пояснюють депонуванням введеного заліза у вигляді феритину та гемосидерину. Аналогічні дані щодо процесингу SPION в макрофагах та його подальшого депонування у вигляді феритину були одержані також шляхом електронної мікроскопії [27].

Утилізоване з НЧ магнетиту залізо входить до гемоглобіну еритроцитів, причому концентрація ізотопу Fe^{59} , введеного у формі нанопрепарату AMI-25, у гемоглобіні сягає піку на 5-40 добу (20% дози), а потім зменшується [25]. Залізо з НЧ виводиться з організму поступово. При застосуванні міченого AMI-25 кліренс усього тіла від ізотопу заліза становить 20% введеної дози на 14-у добу та 35% – на 28-у добу. За іншими

даними, виведення SPION розмірами 11,7 нм з поліетиленгліколевим покриттям відбувається за 14 діб за участю гепатобіліарної системи [28].

Загалом фармакокінетика НЧ магнетиту характеризується їх широким розподілом в організмі, процесингом у клітинах ретикулоендотеліальної системи, накопиченням у залізодепонуючих органах і відзначається керованістю в разі накладання зовнішнього магнітного поля. Специфічність значень фармакокінетичних параметрів (наприклад, часу напіввиведення) окремих видів НЧ магнетиту та препаратів на їх основі зумовлюється розмірами частинок і використаним покриттям.

Фармакодинаміка НЧ магнетиту зумовлена магнітними властивостями та наявністю в їх складі заліза, тому такі НЧ мають протианемічну дію шляхом поповнення загального пулу заліза в організмі, здатність поліпшувати візуалізацію певних структур при магнітно-резонансній томографії (МРТ), гіпертермічну та транспортну дію [1, 3, 4, 16, 26, 29].

Магнітна «поведінка» НЧ магнетиту залежить від їх розмірів і форми, зокрема відрізняється в кубічних та голкоподібних форм наноманетиту [30]. Їх суперпарамагнітні властивості зумовлюють вплив на час релаксації T1 і T2 оточуючих протонів, що поліпшує візуалізацію структур при МРТ печінки лімфатичних вузлів, кровоносних судин, кісткового мозку та інших органів [1, 4, 14, 16, 26].

Для НЧ магнетиту характерний розігрів під впливом зовнішнього магнітного поля та локальне підвищення температури пухлинної тканини, де вони накопичуються [31, 32]. Описано, що розігрів пухлинної тканини в мишей на 6°C протягом 20 хвилин за допомогою SPION, навантажених поліетиленгліколем та фолієвою кислотою, через 35 днів зменшував розмір пухлини в 10 разів порівняно з контролем і підвищував виживаність лабораторних тварин [32]. Наведені факти свідчать, що НЧ магнетиту цілком відповідають принципам тераностики, тобто одночасного застосування для терапії та діагностики, що, наприклад, реалізується в онкології як МРТ та магнітотермія [31, 32, 33].

Транспортна дія НЧ магнетиту полягає в тому, що при їх кон'югації з лікувальними агентами можлива адресна доставка ліків. Ця ідея була запропонована K.J. Widder et al. у 1978 році [34]. Вона особливо інтенсивно розробляється стосовно доставки протипухлинних засобів та генотерапії онкологічних захворювань [9, 21, 22, 23, 24, 35]. Активний та магнітний таргетинг НЧ, навантажених протипухлинним препаратом, дозволяє значно зменшити дозу, необхідну для пригнічення злоякісного росту, однак застосування цих методів у клініці обмежується ризиком емболії судин мікроциркуляторного русла в ділянці націлювання та необхідністю накладання сильних зовнішніх магнітних полів.

Антианемічні властивості НЧ магнетиту поля-

гають у швидкій компенсації залізодефіциту й стимуляції еритропоезу [1, 4, 36]. Найбільш послідовно вони втілені в концепції препарату ферумокситол (Feraheme™, AMAG Pharmaceuticals) [37, 38], який містить НЧ нестехіометричного магнетиту, покриті карбоксиметилдекстраном, розмірами 17-31 нм [36]. Найменша здатність до ультрафільтрації та діалізу вільного заліза, а також мінімальне вивільнення заліза при інкубації в сироватці цих стабілізованих НЧ магнетиту надають ферумокситолу переваги перед звичайними парентеральними препаратами заліза в лікуванні анемії у хворих з нирковою недостатністю та гемодіалізом [39, 40].

Як бачимо, у фармакодинаміці НЧ магнетиту крім антианемічного ефекту, притаманного й «звичайним» сполукам заліза, виражені магнітні властивості, які зумовлюють його магнітно-резонансну (діагностичну), транспортну та гіпертермічну дії.

Отже, НЧ магнетиту мають своєрідну фармакокінетику й фармакодинаміку, яка визначається їх розмірами, структурою, характером стабілізуючих речовин. Магнітні властивості цих НЧ дозволяють поєднувати діагностичну й терапевтичну дію, реалізуючи у відомих та майбутніх препаратах принцип тераностики, а особливості антианемічного ефекту – створювати засоби, які мають переваги над нині існуючими стимуляторами еритропоезу. Можна припустити, що перелік стабілізованих і стандартизованих НЧ магнетиту буде збагачуватись за рахунок використання нових покривних агентів, у тому числі з власними лікувальними властивостями, оскільки це спроможне не лише надати нових «відтінків» фармакодинаміці наноманетиту, а й зменшити його побічну дію, наприклад активацію пероксидного окиснення ліпідів.

Література

1. Нанонаука, нанобіологія, нанофармація : монографія / [І.С. Чекман, З.Р. Ульберг, В.О. Маланчук та ін.]. – К.: Поліграф плюс, 2012. – 328 с.
2. Behrens S. Preparation of functional magnetic nanocomposites and hybrid materials: recent progress and future directions / S. Behrens // *Nanoscale*. – 2011. – Vol. 3. – P. 877-892.
3. Zhang L. Multifunctional superparamagnetic iron oxide nanoparticles: design, synthesis and biomedical photonic applications / L. Zhang, W.F. Dong, H.B. Sun // *Nanoscale*. – 2013. – Vol. 5, №17. – P. 7664-7684.
4. Чекман І.С. Клініко-фармакологічні властивості наночастинок заліза / І.С. Чекман, А.М. Дорошенко // *Український медичний часопис*. – 2010. – №3(77). – С. 44-50.
5. Yoon M. Equilibrium structure of ferrofluid aggregates / M. Yoon, D. Tománek // *J. Phys. Condens. Matter*. – 2010. – Vol. 22, №45. – P. 455105.
6. Ведерникова І.О. Синтез, властивості та біологічна активність магнетиту і магнітокерованої рідини : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. фарм. наук : спец. 15.00.02 «Фармацевтична хімія та фармакогнозія» / І.О. Ведерникова. – Харків, 2005. – 20 с.
7. Цихановська І.В. Визначення ефективності використання магнетиту в ліпідно-магнетитових суспензіях / І.В. Цихановська, З.В. Барсова, О.В. Александров [та ін.] // *Восточно-Европейский журнал передовых технологий*. – 2014. – №3(6). – С. 4-8.
8. Antonelli A. Encapsulation of superparamagnetic nanoparticles into red blood cells as new carriers of MRI contrast agents / A. Antonelli, C. Sfara, E. Manuali [et al.] // *Nanomedicine (Lond.)*. – 2011. – Vol. 6, №2. – P. 211-223.

9. Wahajuddin. Superparamagnetic iron oxide nanoparticles: magnetic nanoplateforms as drug carriers / Wahajuddin, S. Arora // *Int. J. Nanomedicine*. – 2012. – Vol. 7. – P. 3445-3471.
10. Simberg D. Differential proteomics analysis of the surface heterogeneity of dextran iron oxide nanoparticles and the implications for their in vivo clearance / D. Simberg, J.H. Park, P.P. Karmali [et al.] // *Biomaterials*. – 2009. – Vol. 23-24. – P. 3926-3933.
11. Ni F. Effects of PEG length and iron oxide nanoparticles size on reduced protein adsorption and non-specific uptake by macrophage cells / F. Ni, L. Jiang, R. Yang [et al.] // *J. Nanosci. Nanotechnol.* – 2012. – Vol. 12, №3. – P. 2094-2100.
12. Häfeli U.O. Cell uptake and in vitro toxicity of magnetic nanoparticles suitable for drug delivery / U.O. Häfeli, J.S. Riffle, L. Harris-Shekhawat [et al.] // *Mol. Pharm.* – 2009. – Vol. 6, №5. – P. 1417-1428.
13. Hong J. Stabilization of chymotrypsin by covalent immobilization on amine-functionalized superparamagnetic nanogel / J. Hong, P. Gong, D. Xu [et al.] // *J. Biotechnology*. – 2007. – Vol. 128. – P. 597-605.
14. Karabulut N. Contrast agents used in MR imaging of the liver / N. Karabulut, N. Elmas // *Diagn. Interv. Radiol.* – 2006. – Vol. 12, №1. – P. 22-30.
15. Wang J. Pharmacokinetic parameters and tissue distribution of magnetic Fe₃O₄ nanoparticles in mice / J. Wang, Y. Chen, B. Chen [et al.] // *Int. J. Nanomedicine*. – 2010. – Vol. 21, №5. – P. 861-866.
16. Islam T. The pharmacokinetics of the lymphotropic nanoparticle MRI contrast agent ferumoxtran-10 / T. Islam, G. Wolf // *Cancer Biomark.* – 2009. – Vol. 5, №2. – P. 69-73.
17. van Beers B.E. Biodistribution of ultrasmall iron oxide particles in the rat liver / B.E. van Beers, C. Sempoux, R. Materne [et al.] // *J. Magn Reson Imaging*. – 2001. – Vol. 13, №4. – P. 594-599.
18. Oude Engberink R.D. Dynamics and fate of USPIO in the central nervous system in experimental autoimmune encephalomyelitis / R.D. Oude Engberink, E.L. Blezer, C.D. Dijkstra [et al.] // *NMR Biomed.* – 2010. – Vol. 23, №9. – P. 1087-1096.
19. Roohi F. Studying the effect of particle size and coating type on the blood kinetics of superparamagnetic iron oxide nanoparticles / F. Roohi, J. Lohrke, A. Ide [et al.] // *Int. J. Nanomedicine*. – 2012. – Vol. 7. – P. 4447-4458.
20. Almeida J.P. In vivo biodistribution of nanoparticles / J.P. Almeida, A.L. Chen, A. Foster [et al.] // *Nanomedicine (Lond.)* – 2011. – Vol. 6, №5. – P. 815-835.
21. Scialabba C. Inulin-based polymer coated SPIONs as potential drug delivery systems for targeted cancer therapy / C. Scialabba, M. Licciardi, N. Mauro [et al.] // *Eur. J. Pharm. Biopharm.* – 2014. – Vol. 88, №3. – P. 695-705.
22. Choi W.I. Targeted anti-tumor efficacy and imaging via multifunctional nano-carrier conjugated with anti-HER2 trastuzumab / W.I. Choi, J.H. Lee, J.Y. Kim [et al.] // *Nanomedicine*. – 2015. – Vol. 11, №2. – P. 359-368.
23. Saxena V. Folate receptor targeted 17-allylamino-17-demethoxygeldanamycin (17-AAG) loaded polymeric nanoparticles for breast cancer / V. Saxena, Y. Naguib, M.D. Hussain // *Colloids Surf. B. Biointerfaces*. – 2012. – Vol. 94. – P. 274-280.
24. Yang R. Preparation of folic acid-conjugated, doxorubicin-loaded, magnetic bovine serum albumin nanospheres and their antitumor effects in vitro and in vivo / R. Yang, Y. An, F. Miao [et al.] // *Int. J. Nanomedicine*. – 2014. – Vol. 9. – P. 4231-4243.
25. Weissleder R. Superparamagnetic iron oxide: pharmacokinetics and toxicity / R. Weissleder, D.D. Stark, B.L. Engelstad [et al.] // *AJR Am. J. Roentgenol.* – 1989. – Vol. 152, №1. – P. 167-173.
26. Briley-Saebø K. Long-term imaging effects in rat liver after a single injection of an iron oxide nanoparticle based MR contrast agent / K. Briley-Saebø, S.O. Hustvedt, A. Haldorsen [et al.] // *J. Magn. Reson. Imaging*. – 2004. – Vol. 20, №4. – P. 622-631.
27. López-Castro J.D. From synthetic to natural nanoparticles: monitoring the biodegradation of SPIO (P904) into ferritin by electron microscopy / J.D. López-Castro, A.V. Maraloui, J.J. Delgado [et al.] // *Nanoscale*. – 2011. – Vol. 3, №11. – P. 4597-4599.
28. Dai L. One-pot facile synthesis of PEGylated superparamagnetic iron oxide nanoparticles for MRI contrast enhancement / L. Dai, Y. Liu, Z. Wang [et al.] // *Mater. Sci. Eng. C. Mater. Biol. Appl.* – 2014. – Vol. 41. – P. 161-167.
29. Jin R. Superparamagnetic iron oxide nanoparticles for MR imaging and therapy: design considerations and clinical applications / R. Jin, B. Lin, D. Li [et al.] // *Curr. Opin. Pharmacol.* – 2014. – Vol. 18. – P. 18-27.
30. Калиниченко Е.А. Влияние формы и размеров наночастиц магнетита на время релаксации магнитного момента / Е.А. Калиниченко // *Мінералогічний журнал*. – 2011. – Т. 33, №2. – С. 42-48.
31. Béalle G. Ultra magnetic liposomes for MR imaging, targeting, and hyperthermia / G. Béalle, R. Di Corato, J. Kolosnjaj-Tabi [et al.] // *Langmuir*. – 2012. – Vol. 28, №32. – P. 11834-11842.
32. Hayashi K. Superparamagnetic nanoparticle clusters for cancer theranostics combining magnetic resonance imaging and hyperthermia treatment / K. Hayashi, M. Nakamura, W. Sakamoto [et al.] // *Theranostics*. – 2013. – Vol. 3, №6. – P. 366-376.
33. Urban C. Externally modulated theranostic nanoparticles / C. Urban, A.S. Urban, H. Charron [et al.] // *Transl. Cancer Res.* – 2013. – Vol. 2, №4. – P. 292-308.
34. Widder K.J. Magnetic microspheres: a model system for site specific drug delivery in vivo / K.J. Widder, A.E. Senyei, D.G. Scarpelli // *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* – 1978. – Vol. 58. – P. 141-146.
35. Wang C. Multifunctional chitosan magnetic-graphene (CMG) nanoparticles: a theranostic platform for tumor-targeted co-delivery of drugs, genes and MRI contrast agents / C. Wang, S. Ravi, U.S. Garapati [et al.] // *J. Mater. Chem. B. Mater. Biol. Med.* – 2013. – Vol. 1, №35. – P. 4396-4405.
36. Fütterer S. Structural characterization of iron oxide/hydroxide nanoparticles in nine different parenteral drugs for the treatment of iron deficiency anaemia by electron diffraction (ED) and X-ray powder diffraction (XRPD) / S. Fütterer, I. Andrusenko, U. Kolb [et al.] // *J. Pharm. Biomed. Anal.* – 2013. – Vol. 86. – P. 151-160.
37. Rosner M.H. Ferumoxylol for the treatment of iron deficiency / M.H. Rosner, M. Auerbach // *Expert. Rev. Hematol.* – 2011. – Vol. 4, №4. – P. 399-406.
38. Kowalczyk M. Ferumoxylol: a new era of iron deficiency anemia treatment for patients with chronic kidney disease / M. Kowalczyk, M. Banach, J. Rysz // *J. Nephrol.* – 2011. – Vol. 24, №6. – P. 717-722.
39. Biggar P. Importance of the different i.v. iron generations for everyday medical practice / P. Biggar, K.M. Hahn // *MMW Fortschr. Med.* – 2013. – Vol. 155, Suppl.1. – P. 18-24.
40. Vadhan-Raj S. Efficacy and safety of IV ferumoxylol for adults with iron deficiency anemia previously unresponsive to or unable to tolerate oral iron / S. Vadhan-Raj, W. Strauss, D. Ford [et al.] // *Am. J. Hematol.* – 2014. – Vol. 89, №1. – P. 7-12.

References

1. Nanonauka, nanobiologija, nanofarmacija : monografija / [I.S. Chekman, Z.R. Ul'berg, V.O. Malanchuk ta in.]. – K.: Poligraf pljus, 2012. – 328 s.
2. Behrens S. Preparation of functional magnetic nanocomposites and hybrid materials: recent progress and future directions / S. Behrens // *Nanoscale*. – 2011. – Vol. 3. – P. 877-892.
3. Zhang L. Multifunctional superparamagnetic iron oxide nanoparticles: design, synthesis and biomedical photonic applications / L. Zhang, W.F. Dong, H.B. Sun // *Nanoscale*. – 2013. – Vol. 5, №17. – R. 7664-7684.
4. Chekman I.S. Kliniko-farmakologični vlastivosti nanochastinok zaliza / I.S. Chekman, A.M. Doroshenko // *Ukrains'kij medicnij chasopis*. – 2010. – №3(77). – S. 44-50.
5. Yoon M. Equilibrium structure of ferrofluid aggregates / M. Yoon, D. Tománek // *J. Phys. Condens. Matter*. – 2010. – Vol. 22, №45. – R. 455105.
6. Vedernikova I.O. Sintez, vlastivosti ta biologična aktivnist' magnetitu i magnitokerovanoj ridini : avtoref. dis. na zdobuttja nauk. stupenja kand. farm. nauk : spec. 15.00.02 «Farmaceutična himija ta farmakognozija» / I.O. Vedernikova. – Harkiv, 2005. – 20 s.
7. Cihanovs'ka I.V. Vznachennja efekтивnosti vikoristannja magnetitu v lipido-magnetitovih suspencijah / I.V. Cihanovs'ka, Z.V. Barsova, O.V. Aleksandrov [ta in.] // *Vostočno-Evropejskij žurnalпередovih tehnologij*. – 2014. – №3(6). – S. 4-8.
8. Antonelli A. Encapsulation of superparamagnetic nanoparticles into red blood cells as new carriers of MRI contrast agents / A. Antonelli, C. Sfara, E. Manuelli [et al.] // *Nanomedicine (Lond.)*. – 2011. – Vol. 6, №2. – P. 211-223.
9. Wahajuddin. Superparamagnetic iron oxide nanoparticles: magnetic nanoplateforms as drug carriers / Wahajuddin, S. Arora // *Int. J. Nanomedicine*. – 2012. – Vol. 7. – P. 3445-3471.
10. Simberg D. Differential proteomics analysis of the surface heterogeneity of dextran iron oxide nanoparticles and the implications for their in vivo clearance / D. Simberg, J.H. Park, P.P. Karmali [et al.] // *Biomaterials*. – 2009. – Vol. 23-24. – P. 3926-3933.
11. Ni F. Effects of PEG length and iron oxide nanoparticles size on reduced protein adsorption and non-specific uptake by macrophage cells / F. Ni, L. Jiang, R. Yang [et al.] // *J. Nanosci. Nanotechnol.* – 2012. – Vol. 12, №3. – P. 2094-2100.
12. Häfeli U.O. Cell uptake and in vitro toxicity of magnetic nanoparticles suitable for drug delivery / U.O. Häfeli, J.S. Riffle, L. Harris-Shekhawat [et al.] // *Mol. Pharm.* – 2009. – Vol. 6, №5. – P. 1417-1428.
13. Hong J. Stabilization of chymotrypsin by covalent immobilization on amine-functionalized superparamagnetic nanogel / J. Hong, P. Gong, D. Xu [et al.] // *J. Biotechnology*. – 2007. – Vol. 128. – P. 597-605.
14. Karabulut N. Contrast agents used in MR imaging of the liver / N. Karabulut, N. Elmas // *Diagn. Interv. Radiol.* – 2006. – Vol. 12, №1. – P. 22-30.

15. Wang J. Pharmacokinetic parameters and tissue distribution of magnetic Fe₃O₄ nanoparticles in mice / J. Wang, Y. Chen, B. Chen [et al.] // *Int. J. Nanomedicine*. – 2010. – Vol. 21, №5. – P. 861-866.
16. Islam T. The pharmacokinetics of the lymphotropic nanoparticle MRI contrast agent ferumoxtran-10 / T. Islam, G. Wolf // *Cancer Biomark*. – 2009. – Vol. 5, №2. – P. 69-73.
17. van Beers B.E. Biodistribution of ultrasmall iron oxide particles in the rat liver / B.E. van Beers, C. Sempoux, R. Materne [et al.] // *J Magn Reson Imaging*. – 2001. – Vol. 13, №4. – P. 594-599.
18. Oude Engberink R.D. Dynamics and fate of USPIO in the central nervous system in experimental autoimmune encephalomyelitis / R.D. Oude Engberink, E.L. Blezer, C.D. Dijkstra [et al.] // *NMR Biomed*. – 2010. – Vol. 23, №9. – P. 1087-1096.
19. Roohi F. Studying the effect of particle size and coating type on the blood kinetics of superparamagnetic iron oxide nanoparticles / F. Roohi, J. Lohrke, A. Ide [et al.] // *Int. J. Nanomedicine*. – 2012. – Vol. 7. – P. 4447-4458.
20. Almeida J.P. In vivo biodistribution of nanoparticles / J.P. Almeida, A.L. Chen, A. Foster [et al.] // *Nanomedicine (Lond)*. – 2011. – Vol. 6, №5. – P. 815-835.
21. Scialabba C. Inulin-based polymer coated SPIONs as potential drug delivery systems for targeted cancer therapy / C. Scialabba, M. Licciardi, N. Mauro [et al.] // *Eur. J. Pharm. Biopharm*. – 2014. – Vol. 88, №3. – P. 695-705.
22. Choi W.I. Targeted anti-tumor efficacy and imaging via multifunctional nano-carrier conjugated with anti-HER2 trastuzumab / W.I. Choi, J.H. Lee, J.Y. Kim [et al.] // *Nanomedicine*. – 2015. – Vol. 11, №2. – P. 359-368.
23. Saxena V. Folate receptor targeted 17-allylamino-17-demethoxygeldanamycin (17-AAG) loaded polymeric nanoparticles for breast cancer / V. Saxena, Y. Naguib, M.D. Hussain // *Colloids Surf. B. Biointerfaces*. – 2012. – Vol. 94. – P. 274-280.
24. Yang R. Preparation of folic acid-conjugated, doxorubicin-loaded, magnetic bovine serum albumin nanospheres and their antitumor effects in vitro and in vivo / R. Yang, Y. An, F. Miao [et al.] // *Int. J. Nanomedicine*. – 2014. – Vol. 9. – P. 4231-4243.
25. Weissleder R. Superparamagnetic iron oxide: pharmacokinetics and toxicity / R. Weissleder, D.D. Stark, B.L. Engelstad [et al.] // *AJR Am. J. Roentgenol*. – 1989. – Vol. 152, №1. – P. 167-173.
26. Briley-Saebø K. Long-term imaging effects in rat liver after a single injection of an iron oxide nanoparticle based MR contrast agent / K. Briley-Saebø, S.O. Hustvedt, A. Haldorsen [et al.] // *J. Magn. Reson. Imaging*. – 2004. – Vol. 20, №4. – P. 622-631.
27. López-Castro J.D. From synthetic to natural nanoparticles: monitoring the biodegradation of SPIO (P904) into ferritin by electron microscopy / J.D. López-Castro, A.V. Maraloui, J.J. Delgado [et al.] // *Nanoscale*. – 2011. – Vol. 3, №11. – P. 4597-4599.
28. Dai L. One-pot facile synthesis of PEGylated superparamagnetic iron oxide nanoparticles for MRI contrast enhancement / L. Dai, Y. Liu, Z. Wang [et al.] // *Mater. Sci. Eng. C. Mater. Biol. Appl.* – 2014. – Vol. 41. – P. 161-167.
29. Jin R. Superparamagnetic iron oxide nanoparticles for MR imaging and therapy: design considerations and clinical applications / R. Jin, B. Lin, D. Li [et al.] // *Curr. Opin. Pharmacol.* – 2014. – Vol. 18. – P. 18-27.
30. Kalinichenko E.A. Vliyanie formy i razmerov nanochastic magnetita na vremja relaksacii magnitnogo momenta / E.A. Kalinichenko // *Mineralogichnij zhurnal*. – 2011. – T. 33, №2. – S. 42-48.
31. Béalle G. Ultra magnetic liposomes for MR imaging, targeting, and hyperthermia / G. Béalle, R. Di Corato, J. Kolosnjaj-Tabi [et al.] // *Langmuir*. – 2012. – Vol. 28, №32. – P. 11834-11842.
32. Hayashi K. Superparamagnetic nanoparticle clusters for cancer theranostics combining magnetic resonance imaging and hyperthermia treatment / K. Hayashi, M. Nakamura, W. Sakamoto [et al.] // *Theranostics*. – 2013. – Vol. 3, №6. – P. 366-376.
33. Urban C. Externally modulated theranostic nanoparticles / C. Urban, A.S. Urban, H. Charron [et al.] // *Transl. Cancer Res*. – 2013. – Vol. 2, №4. – P. 292-308.
34. Widder K.J. Magnetic microspheres: a model system for site specific drug delivery in vivo / K.J. Widder, A.E. Senyei, D.G. Scarpelli // *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* – 1978. – Vol. 58. – P. 141-146.
35. Wang C. Multifunctional chitosan magnetic-graphene (CMG) nanoparticles: a theranostic platform for tumor-targeted co-delivery of drugs, genes and MRI contrast agents / C. Wang, S. Ravi, U.S. Garapati [et al.] // *J. Mater. Chem. B. Mater. Biol. Med.* – 2013. – Vol. 1, №35. – P. 4396-4405.
36. Fütterer S. Structural characterization of iron oxide/hydroxide nanoparticles in nine different parenteral drugs for the treatment of iron deficiency anaemia by electron diffraction (ED) and X-ray powder diffraction (XRPD) / S. Fütterer, I. Andrusenko, U. Kolb [et al.] // *J. Pharm. Biomed. Anal.* – 2013. – Vol. 86. – P. 151-160.
37. Rosner M.H. Ferumoxylol for the treatment of iron deficiency / M.H. Rosner, M. Auerbach // *Expert. Rev. Hematol.* – 2011. – Vol. 4, №4. – R. 399-406.
38. Kowalczyk M. Ferumoxylol: a new era of iron deficiency anemia treatment for patients with chronic kidney disease / M. Kowalczyk, M. Banach, J. Rysz // *J. Nephrol.* – 2011. – Vol. 24, №6. – P. 717-722.
39. Biggar P. Importance of the different i.v. iron generations for everyday medical practice / P. Biggar, K.M. Hahn // *MMW Fortschr. Med.* – 2013. – Vol. 155, Suppl.1. – P. 18-24.
40. Vadhan-Raj S. Efficacy and safety of IV ferumoxylol for adults with iron deficiency anemia previously unresponsive to or unable to tolerate oral iron / S. Vadhan-Raj, W. Strauss, D. Ford [et al.] // *Am. J. Hematol.* – 2014. – Vol. 89, №1. – P. 7-12.

Реферат

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА НАНОЧАСТИЦ МАГНЕТИТА

Важничая Е.М., Девяткина Т.А., Мокляк Е.В.

Ключевые слова: наночастицы оксида железа, магнетит, фармакодинамика, фармакокинетика, тераностика.

Одним из направлений нанофармакологии является изучение магнитных наночастиц (НЧ), к которым относятся НЧ нуль-валентного железа и оксидов железа, а также композитные материалы на их основе. Цель работы – на основе обзора литературных источников обобщить сведения о фармакокинетике и фармакодинамике НЧ магнетита (оксида железа II, III). Показано, что их фармакокинетика характеризуется широким распределением в организме, процессингом в клетках ретикулоэндотелиальной системы, накоплением в железоздепонирующих органах и отличается управляемостью при наложении внешнего магнитного поля. Специфичность значений фармакокинетических параметров отдельных видов НЧ магнетита и препаратов на их основе обусловлена размерами частиц и использованным покрытием. В фармакодинамике НЧ магнетита кроме антианемического эффекта выражены магнитные свойства, которые обуславливают магнитно-резонансное (диагностическое), транспортное и гипертермическое действия. Таким образом, НЧ магнетита имеют своеобразную фармакокинетическую и фармакодинамическую, которые определяются их размерами, структурой, характером стабилизирующих веществ. Магнитные свойства этих НЧ позволяют сочетать в одном препарате диагностическое и терапевтическое действие, реализуя принцип тераностики, а особенности антианемического эффекта – создавать средства, которые имеют преимущества над существующими стимуляторами эритропоэза.

Summary

PHARMACOLOGICAL PROPERTIES OF MAGNETITE NANO-PARTICLES

Vazhnichaya Ye.M., Devyatkina T.A., Moklyak Ye.V.

Key words: nano-particles of iron oxide, magnetite, pharmacodynamics, pharmacokinetics, theranostics.

One of nano-pharmacology branches is the study of magnetic nano-particles (NPs), which include the low zero-valent iron and iron oxides, as well as composite materials on their basis. The purpose of work is to summarize information on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of LF magnetite (iron oxide II, III) based on literature available. It has been shown that their pharmacokinetics is characterized by a wide

distribution in the body, processing in cells of the reticuloendothelial system, iron accumulation in depot organs and different by applying external magnetic field. Specificity values of pharmacokinetic parameters of individual species and magnetite NP preparations are based on particle sizes used and coating. The pharmacodynamics of LF magnetite except antianemic effect shows pronounced magnetic properties, which determine the magnetic resonance imaging (diagnostic), transport and hyperthermia action. Thus, magnetite LF demonstrates such pharmacokinetics and pharmacodynamics, which are defined by their size, structure, nature of the stabilizing agents. Properties of LF can be combined in a single preparation providing diagnostic and therapeutic effect and involving principles and features for antianemic effect - to develop tools that have advantages over the existing stimulators of erythropoiesis.

УДК 616.72 – 002.78 - 08

Капустянська А.А., Вахненко А.В., Моїсєєва Н.В., Рум'янцева М.О.

РЕТРОСПЕКТИВНИЙ АНАЛІЗ КОМПЛЕКСНИХ МЕТОДІВ ЛІКУВАННЯ ПОДАГРИЧНОГО АРТРИТУ З УРАХУВАННЯМ ІНДИВІДУАЛЬНИХ ОСОБЛИВОСТЕЙ ПЕРЕБІГУ

ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія», м. Полтава

Подагра, історія якої сягає вглиб століть, перестала бути якоюсь «екзотичною хворобою». Ризик захворювання в молодому віці та темпи поширеності подагри щорічно зростають. Безсумнівно наукову та клінічну зацікавленість викликає використання комплексних методів лікування в якості коригуючих засобів при гіперурикемії з метою стабілізації пуринового обміну.

Ключові слова: подагричний артрит, комплексне лікування, гіперурикемія.

Серед багатьох захворювань опорно-рухового апарату окреме місце посідає подагра. Відомо, що подагра, маючи хронічний перебіг, обмежує працездатність людини та впливає на якість життя [3, 4]. Поширеність гіперурикемії у світі – 2-12% (до 25%) [2, 16, 18]. На подагру хворіє 2% дорослого населення, причому у віці до 70 років чоловіки хворіють в 20 разів частіше, ніж жінки. Серед чоловіків 55-65 років частота подагри сягає 4,3-6,1% [3, 4, 13].

Актуальність проблеми полягає в зростанні показників поширеності та захворюваності, більш частому розвитку подагри у молодому віці [4]. Верифікація подагри, очевидна в силу яскравих, схильних до запам'ятовування, артритів, в той же час не завжди є простою [1]. Правильний діагноз встановлюється лише в 10% випадків на 1-му році хвороби та в 30% – протягом перших 5-6 років (у т.ч. і через численні варіанти дебюту та проявів) [3, 9, 13].

Комплексною базисною терапією передбачене дієтичне харчування, застосування фітотерапії, фармакотерапії, а також проведення ентеросорбції [2, 6]. З метою лікування гострого подагричного артрити призначають спокій, низькопуринову низькокалорійну дієту. В той же час, голудування протипоказане, хворому слід пити до 2,5 л лужної рідини протягом дня. Локально застосовують холод (нетривалі кріопроцедури), а з 3-4-го дня – тепло [11]. Для купірування та запобігання суглобовому нападу препаратом вибору залишається колхіцин. Одразу призначають 1 мг колхіцину, потім по 1 мг кожні 2 години чи 0,5 мг щогодини (сумарно до 6 мг/добу) або до появи діареї. На 2-4-й день колхіцин приймають у дозі 2-3 мг/добу. При появі нудоти чи діареї наступного дня дозу колхіцину зменшують вдвічі. Засіб

гальмує міграцію поліморфно-ядерних лейкоцитів та фагоцитоз уратів, посилює екскрецію цих солей та їхню розчинність у тканинах. Після купірування нападу колхіцин слід приймати ще протягом 3-4 днів [13].

Безперечно, ефективними при гострому подагричному артриті є НПЗЗ [8, 9, 13]. Призначають їх у великій разовій дозі, застосовуючи неретардні форми: цефекоксид або німесулід по 200 мг 2 рази на добу, мелоксикам – 15 мг/добу однократно. Рекомендуються також препарати арилоцтової кислоти (диклофенак натрію чи калію) та індолоцтової (індометацин, суліндак – у пацієнтів молодого віку). Протипоказані саліцилати та похідні арилпропіонової кислоти (ібупрофен, напроксен, кетопрофен, флорбіпрофен), оскільки в терапевтичних дозах вони затримують виділення уратів нирками за рахунок зниження секреції та посилення реабсорбції в каналцях. За наявності протипоказань до колхіцину та НПЗЗ або їх непереносимості застосовують кортикостероїди. Допускається також комбінація кортикостероїдів та НПЗЗ [14]. Важливу роль відводять фізіотерапії: до появи гіперемії та набряку суглоба ефективно ультрафіолетове опромінення суглоба в еритемній дозі, калій-літєвий електрофорез або аплікації розчину димексиду [2].

Основою лікування подагри є низькопуринова дієта (6 та 6с за Певзнером). Рекомендований вміст білка в раціоні – 1 г/кг/добу, жирів – менше 1 г/кг/добу. Кожні 7-10 днів доцільно проводити розвантажувальні дні [12].

Метою базисної терапії є зменшення гіперурикемії, лікування хронічного поліартрити та вісцеральної (ниркової) патології [7]. Базисну терапію застосовують при частих нападах подагрич-

ного артриту (щонайменше 3 протягом попереднього року) чи сумарна тривалість гострого періоду 1,5 міс на рік; при подагрі на тлі високого вмісту сечової кислоти у крові – понад 0,48 ммоль/л; при розвитку або прогресуванні хронічного подагричного артриту, появі чи рості тофусів; при подагрі з ураженням нирок (нефролітаз) – за відсутності вираженої недостатності видільної функції нирок [10]. Лікування базисними медикаментозними засобами розпочинають лише після зникнення ознак гострого артриту – зазвичай не раніше, ніж за 3 тижні [12, 15, 20].

До урикодепресантів належать алопуринол, тіопуринол та оротова кислота. Ці засоби застосовують протягом тривалого часу (до 4-х місяців) по 200-400 мг/добу, а в подальшому переходять на підтримуючу дозу 100 мг/добу [5, 16]. Найбільш широко використовують алопуринол – структурний аналог гіпоксантину, що запобігає утворенню сечової кислоти за рахунок гальмування активності ксантиноксидази, гіпоксантингуанін-фосфорибозилтрансферази та оротидилдекарбоксилази [1, 12]. Аналогічні властивості має тіопуринол. Як алопуринол, так і тіопуринол сприяють накопиченню в імункомпетентних клітинах аденозину, через що дають м'який імуносупресивний ефект. Алопуринол впливає також на піримідиновий обмін – знижує вміст уридину в крові та підвищує вміст оротидину. Засіб виявляє антиоксидантні властивості, впливає на екскрецію пуринових метаболітів нирками. Ефект спостерігають не раніше, ніж наступного дня після приймання алопуринолу. Оскільки період напіввиведення становить 22 години, засіб слід приймати в 1 приймання. Початкова доза залежить від концентрації сечової кислоти у крові, але не має перевищувати 900 мг/добу: зазвичай призначають початкову дозу 100 мг/добу та поступово збільшують її. Протягом перших тижнів терапії алопуринолом, зокрема в разі значних уражень нирок (у т.ч. при нефролітазі), доцільно застосовувати цитратні суміші. [2, 5, 19]

З усіх урикозуричних засобів найбільш часто застосовують бензбромарон та бензйодарон [3, 5, 15]. Їм притаманна також слабка урикодепресивна властивість та здатність знижувати нормальний вміст сечової кислоти у крові. Бензбромарон (дезурик, хіпурик, нормурат) призначають по 50-100 мг 1 раз на добу [18]. Антуран (сульфінпіразон) призначають по 0,3-0,4 г/добу у 2-4 приймання протягом 2-6 міс. Першу дозу приймають рано вранці, останню – пізно ввечері. Клінічний ефект настає за 2-4 місяці від початку лікування. Оптимальною є така доза сульфінпіразону, що підтримує вміст сечової кислоти у крові нижче 0,36 ммоль/л та збільшує виведення уратів на 50-100% у порівнянні з вихідним рівнем [17]. Бенемід (пробенецид) протягом першого тижня застосовують по 0,25 г 2 рази на добу. При недостатньому ефекті за 3-4 дні дозу починають збільшувати – щотижня на 0,5 г [5]. Більш безпечним препаратом є етамід, що за

вираженістю урикозуричного ефекту поступається як антурану, так і бенеміду. Зазвичай приймають по 0,35-0,7 г 4 рази на добу протягом 10-12 днів, потім роблять перерву на 5-7 днів (на рік потрібні 3-4 таких курси) [18].

До урикоруйнівних засобів (уриколітиків) належать цитратні суміші (уродан, блемарен, магурліт, солуран, солімокс) та ферменти (уратоксидаза та гепатокаталаза). [3] Засоби, що залужують сечу, застосовуються при всіх клінічних варіантах та стадіях подагри, особливо в преморбідній стадії та при уратній нефропатії. Цитратні суміші також сприяють розчиненню сечокислих та оксалатних каменів і гальмують їх утворення [4, 17]. Звичайна доза цитратів становить 6-18 г/добу, їх приймають до досягнення нейтральних цифр рН сечі, і для літолізу потрібно від 1 до 6 міс такої терапії [3, 5, 13, 17, 20].

З гіпоурикемічною метою також проводять ентеросорбцію, хоча вона дає лише тимчасовий ефект. Призначають Энтеросгель по 30-40 г в інтервалах між прийманням їжі протягом 2-3 тижнів. Гемосорбція недоцільна через високу частоту "рикошетного" ефекту [6].

Удосконалення комплексних методів лікування хворих на подагричний артрит залишається дуже актуальною задачею.

Як відомо, запалення є центральною проблемою медицини, оскільки лежить в основі більше 70% патології людини [5, 9, 19]. У даний час важливе місце у розв'язанні цієї проблеми займає розробка нових методів протизапальної терапії [7, 13, 20].

Подагра, історія якої сягає вглиб століть, перестала бути якоюсь «екзотичною хворобою» [13]. Вдосконалення комплексних методів лікування подагричного артриту залишається дуже актуальною задачею [3, 4].

Поширеність подагри повсюди зростає. У комплексному лікуванні подагри використовуються спеціальна дієта, фітотерапія, урикозуричні, урикоруйнівні, уроантисептики, імундепресанти класу антагоністів пуринового і піримідинового ряду.

Отже, безсумнівно наукову та клінічну зацікавленість викликає використання комплексних методів лікування в якості коригуючих засобів при гіперурикемії з метою стабілізації пуринового обміну. У комплексній терапії подагричного артриту залишається багато не вирішених питань, які потребують подальшого вивчення для обґрунтування необхідності застосування в широкій клінічній практиці.

Література

1. Барскова В.Г. Диагностика подагрического артрита / В.Г. Барскова // Русский медицинский журнал. – 2011. – Т 19. - №10. – С.614-617.
2. Бильченко А.В. Гиперурикемия как фактор риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и смертности / А.В. Бильченко // Здоров'я України, 2009. – 10(1). – С. 46-48.
3. Борткевич О.П. Подагра: сучасний стан проблеми, підходи до діагностики та шляхи корекції / О.П. Борткевич, Ю.В. Білявська / Здоров'я України. – 2011. – №2. – С. 69-71.

4. Ждан В.М. Ефективність базисної терапії подагричного артриту у хворих із супутньою патологією / В.М. Ждан, А.А. Капустянська // Актуальні проблеми сучасної медицини. – 2013. – Т. 13, №2 (42). – С. 104-106.
5. Максудова А.Н. Подагра / А.Н. Максудова, И.Г. Салихов, Р.А. Хабиров. – М.: МЕДпресс-информ, 2008. – 83с.
6. Казимирко В.К. Ревматология / В.К. Казимирко, В.М. Коваленко – Донець: Заславский А.Ю., 2009. – 443 с.
7. Насонов Е.Л. Современные технологии и перспективы лабораторной диагностики ревматических заболеваний / Е.Л. Насонов, Е.Н. Александрова // Терапевтический архив. – 2010. – №5. – С.5-8.
8. Насонова В.А. Лекции для практикующих врачей / В.А. Насонова, В.Г. Барскова // Москва, 2004. – Рос. нац. конгресс «Человек и лекарство».
9. Передерій В.Г. Основи внутрішньої медицини / В.Г. Передерій, С.М. Ткач. – Вінниця: Нова книга, 2010. – Т. 3. – 1004 с.
10. Синяченко О.В. Діагностика, перебіг та лікування метаболічного синдрому у хворих на подагру / О.В. Синяченко, Г.А. Ігнатенко, В.М. Петрова // Укр. Ревматолог. Журнал. – 2007. – №2(28). – С.3-9.
11. Свінцицький А.С. Ревматичні хвороби та синдроми / А.С. Свінцицький, О.Б. Яременко. – К.: Книга плюс, 2006. – 473 с.
12. Шуба Н.М. Гиперурикемия – мультиморбидная патология в ревматологии / Н.М. Шуба // Український ревматологічний журнал, 2013. – №52(2). – С.14-22.
13. Шуба Н.М. Подагра – мультиморбидна патологія / Н.М. Шуба, Т.Д. Воронова // Український ревматологічний журнал, 2015. – №59(1). – С.72-83.
14. Яцишин Р.І. Особливості клініко-біохімічних порушень у хворих на подагричний артрит на фоні метаболічного синдрому та методи їх корекції / Р.І. Яцишин, В.В. Мигович // Український ревматологічний журнал. – 2010. – Т. 42, № 4. – С. 50-54.
15. Bardin T. The epidemiology and genetic of gout. / T. Bardin // Presse Med. – 2011. – V.40. – P. 830-835.
16. Hamburger M. Recommendations for the diagnosis and management of gout and hyperuricemia / M. Hamburger, H.S. Baraf, T.C. Adamson // Phys. Sportsmed., 2011. – V.39(4). – P. 98-123.
17. Khanna D. American College of Rheumatology Guidelines for Management of Gout / D. Khanna, P.P. Khanna, J.D. FitzGerald [et al.] // Arthritis Care Res., - 2012. – V. 64(10). – P. 1447-1461.
18. Krishnan E. Hyperuricemia and the risk for subclinical coronary atherosclerosis-data from a prospective observational cohort study / E. Krishnan, B.J. Pandya, L. Chung // Arthritis Res. Ther. - 2011. – V.13(2). – R 66.
19. Lottmann K. Association between gout and all-cause as well as cardiovascular mortality: a systematic review / K. Lottmann, X. Chen, P.K. Schädlich // Curr. Rheumatol. Rep. - 2012. – V.14(2). – P. 195-203.
20. Sivera F. Multinationa Evidence-based Recommendations for the Diagnosis and Management of Gout / F. Sivera, M. Andres, L. Carmona [et al.] // Ann. Rheum. Dis. – 2014. – V. 73(2). – P. 328-335.
2. Bil'chenko A.V. Giperurikemija kak faktor riska razvitiya serdechno-sosudistyh zabolevanij i smertnosti / A.V. Bil'chenko // Zdorov'ja Ukraini, 2009. – 10(1). – S. 46-48.
3. Bortkevich O.P. Podagra: suchasnij stan problemi, pidhodi do diagnostiki ta shljahi korekcii / O.P. Bortkevich, Ju.V. Biljavs'ka / Zdorov'ja Ukraini. – 2011. – №2. – S. 69-71.
4. Zhdan V.M. Efektivnist' bazisnoi terapii podagrishnogo artritu u hvorih iz suputn'uju patologijeju / V.M. Zhdan, A.A. Kapustjans'ka // Aktual'ni problemi suchasnoi medicini. – 2013. – T. 13, №2 (42). – S. 104-106.
5. Maksudova A.N. Podagra / A.N. Maksudova, I.G. Saihiov, R.A. Habirov. – M.: MEDpress-inform, 2008. – 83s.
6. Kazimirko V.K. Revmatologija / V.K. Kazimirko, V.M. Kovalenko – Doneck: Zaslavskij A.Ju., 2009. – 443 s.
7. Nasonov E.L. Sovremennye tehnologii i perspektivy laboratornoj diagnostiki revmaticseskikh zabolevanij / E.L. Nasonov, E.N. Aleksandrova // Terapevticheskij arhiv. – 2010. – №5. – S.5-8.
8. Nasonova V.A. Lekcii dlja praktikujushhijh vrachej / V.A. Nasonova, V.G. Barskova // Moskva, 2004. – Ros. nac. kongress «Chelovek i lekarstvo».
9. Perederij V.G. Osnovi vnutrishn'oi medicini / V.G. Perederij, S.M. Tkach. – Vinnicja: Nova kniga, 2010. – T. 3. – 1004 s.
10. Sinjachenko O.V. Diagnostika, perebig ta likuvannja metabolichnogo sindromu u hvorih na podagru / O.V. Sinjachenko, G.A. Ignatenko, V.M. Petrova // Ukr. Revmatolog. Zhurnal. – 2007. – №2(28). – S.3-9.
11. Svincik'ij A.S. Revmaticzni hvorobi ta sindromi / A.S. Svincik'ij, O.B. Jaremenko. – K.: Kniga pljus, 2006. – 473 s.
12. Shuba N.M. Giperurikemija – multimorbidnaja patologija v revmatologii / N.M. Shuba // Ukrain'skij revmatologichnij zhurnal, 2013. – №52(2). – S.14-22.
13. Shuba N.M. Podagra – multimorbidna patologija / N.M. Shuba, T.D. Voronova // Ukrain'skij revmatologichnij zhurnal, 2015. – №59(1). – S.72-83.
14. Jacishin R.I. Osoblivosti kliniko-biohimichnih porushen' u hvorih na podagrishnij artrit na foni metabolichnogo sindromu ta metodi ih korekcii / R.I. Jacishin, V.V. Migovich // Ukrain'skij revmatologichnij zhurnal. – 2010. – T. 42, № 4. – S. 50-54.
15. Bardin T. The epidemiology and genetic of gout. / T. Bardin // Presse Med. – 2011. – V.40. – P. 830-835.
16. Hamburger M. Recommendations for the diagnosis and management of gout and hyperuricemia / M. Hamburger, H.S. Baraf, T.C. Adamson // Phys. Sportsmed., 2011. – V.39(4). – P. 98-123.
17. Khanna D. American College of Rheumatology Guidelines for Management of Gout / D. Khanna, P.P. Khanna, J.D. FitzGerald [et al.] // Arthritis Care Res., - 2012. – V. 64(10). – P. 1447-1461.
18. Krishnan E. Hyperuricemia and the risk for subclinical coronary atherosclerosis-data from a prospective observational cohort study / E. Krishnan, B.J. Pandya, L. Chung // Arthritis Res. Ther. - 2011. – V.13(2). – R 66.
19. Lottmann K. Association between gout and all-cause as well as cardiovascular mortality: a systematic review / K. Lottmann, X. Chen, P.K. Schädlich // Curr. Rheumatol. Rep. - 2012. – V.14(2). – P. 195-203.
20. Sivera F. Multinationa Evidence-based Recommendations for the Diagnosis and Management of Gout / F. Sivera, M. Andres, L. Carmona [et al.] // Ann. Rheum. Dis. – 2014. – V. 73(2). – P. 328-335.

References

Реферат

РЕТРОСПЕКТИВНИЙ АНАЛІЗ КОМПЛЕКСНИХ МЕТОДІВ ЛЕЧЕННЯ ПОДАГРИЧЕСКОГО АРТРИТА С УЧЕТОМ ІНДИВІДУАЛЬНИХ ОСОБЕННОСТЕЙ ТЕЧЕНИЯ

Капустянская А.А., Вахненко А.В., Моисеева Н.В., Румянцева М.А.

Ключевые слова: подагрический артрит, комплексное лечение, гиперурикемия.

Подагра, история которой длится столетиями, перестала быть какой-то «экзотической болезнью». Риск заболевания в молодом возрасте и темпы распространения подагры увеличиваются с каждым годом. Улучшение методов комплексного лечения подагры остается очень актуальной задачей. Базисной терапией предусмотрено диетическое питание, применение фитотерапии, фармакотерапии, а также проведение энтеросорбции. С целью лечения острого подагрического артрита назначают покой, низкопуриновую низкокалорийную диету. Целью базисной терапии является уменьшение гиперурикемии, лечение хронического полиартрита и висцеральной (почечной) патологии. Для купирования и предупреждения острого суставного синдрома препаратом выбора остается колхицин. Бесспорно, эффективными при остром подагрическом артрите являются НПВС. Допускается также сочетание кортикостероидов и НПВС. Лечение базисными медикаментозными средствами, а именно, урикодепрессантами, такими как аллопуринол, тиопуринол и оротовая кислота, начинают только после исчезновения признаков острого артрита, обычно не раньше, чем через 3 недели. Среди урикозурических средств наиболее часто применяют бензбромарон и бензомарон. Вне сомнения, научный и клинический интерес вызывает использование комплексных методов лечения в качестве корригирующих средств, при гиперурикемии с целью стабилизации пуринового обмена.

Summery

RETROSPECTIVE ANALYSIS OF COMPLEX METHODS OF GOUTY ARTHRITIS THERAPY BASED ON PATIENT-CENTRED APPROACH

Kapustianska A., Vakhnenko A., Moiseyeva N., Rumyantseva M.

Key words: gouty arthritis, complex treatment, hyperuricemia.

Gout, history of which has been lasting for centuries, ceased to be some "exotic diseases". The risk of the disease at young age and rates of gout is increasing every year. Improvement of methods of complex treatment of gout is a very urgent task. Basic therapy is provided by diet, herbal medicine, pharmacotherapy and enterosorbition. Repose, low purin and low-calorie diet are recommended for treatment of acute gouty arthritis. The purpose of basic therapy is to reduce hyperuricemia in chronic arthritis and visceral (kidney) disease. For the treatment and prevention of acute articular syndrome a drug of choice is colchicine. NSAIDs are undoubtedly effective under the condition of acute gouty arthritis. It is also effective to combine corticosteroids and NSAIDs. Basic medication, and namely, allopurinol, and orotic acid or tiopurinol may be taken only after disappearing symptoms of acute arthritis, usually not early than in 3 weeks. Benzbromaron and benzomaron are also often prescribed. Undoubtedly, the use of complex therapy as a means of correcting hyperuricemia to stabilize the purine metabolism is of great scientific and clinical importance.

УДК 577.336+616-076.5+543.426

Микитюк О.Ю.

ХЕМІЛЮМІНЕСЦЕНТНИЙ АНАЛІЗ У БІОЛОГІЇ ТА МЕДИЦИНІ

ВДНЗУ «Буковинський державний медичний університет», м. Чернівці

У статті розглянуто власну і активовану хемілюмінесценцію в біологічних системах, яка відіграє важливу роль у медичній діагностиці та наукових дослідженнях завдяки своїй простоті, низькій вартості, високій чутливості і селективності. Хемілюмінесценція досліджується як у розчинах або суспензіях клітин, так і на цілих органах у складі організму.

Ключові слова: хемілюмінесценція, медична діагностика, біологія.

Хемілюмінесценція – це світіння, що супроводжує біохімічні реакції за участю вільних радикалів. Саме результатом таких реакцій є світіння клітин і тканин, яке характеризується дуже низькою інтенсивністю [2,11].

Хемілюмінесценція (ХЛ) у біологічних системах поділяється на власну, активовану і біоломінесценцію, які відіграють важливу роль для медичної діагностики і наукових досліджень. ХЛ вивчають в розчинах або суспензіях клітин і на цілих органах у складі організму. Власна ХЛ тканин обумовлена такими реакціями: 1) реакції активних форм кисню (АФК); 2) реакції ланцюгового окислення ліпідів; 3) реакції за участю окису азоту.

Речовини-активатори ХЛ здатні значно посилювати ХЛ. За механізмом дії активатори поділяються на дві групи, які називають хімічними і фізичними активаторами. Метод активованої ХЛ є важливим методом вивчення реакцій вільних радикалів [1]. Хімічні активатори ХЛ - це сполуки, що вступають в реакції з активними формами кисню або органічними вільними радикалами, в ході яких утворюються молекули продуктів у збудженому електронному стані. При переході молекул із збудженого стану в основний, незбуджений, випромінюються фотони і тому спостерігається світіння.

Фізичні активатори багаторазово підсилюють інтенсивність ХЛ, не вступаючи в хімічні. В основі їх дії лежить фізичний процес переносу енергії з молекули продукту ХЛ реакції на молекулу активатора, для якої характерний високий кванто-

вий вихід люмінесценції.

Головним джерелом АФК в організмі людини і тварин є клітини-фагоцити. Активовані фагоцити для боротьби з чужорідними клітинами утворюють ряд АФК, які можуть взаємодіяти одна з одною і з іншими молекулами з випусканням квантів ХЛ. Окислювальний стрес, тобто шкідлива дія на живі клітини і тканини вільних радикалів та інших АФК в умовах нестачі антиоксидантних систем, лежить в основі розвитку ряду патологічних станів (запалення, гіпоксичного пошкодження, атеросклерозу, різних видів інтоксикації) та основних хвороб людини і тварин (нейродегенеративних, серцево-судинних, гормональних порушень, імунних захворювань та ін.)

Завдяки своїй простоті, низькій вартості, високій чутливості і селективності ХЛ стала корисним інструментом дослідження в рідинній хроматографії. Були розроблені багато аналітичних методів для клінічного, фармацевтичного, екологічного та продовольчого аналізу як при прямому окисненні, так і з застосуванням речовин, що активують люмінесценцію, які класифіковані відповідно до задач аналізу [14].

Методи ХЛ імунного аналізу спрямовані на визначення біологічно-важливих низькомолекулярних сполук в тих концентраціях, в яких вони наявні в біологічних об'єктах, тому вони застосовуються для виявлення гормонів, алергенів, наркотичних речовин, нуклеїнових кислот, антигенів і антитіл при вірусних та соматичних захворюваннях та ін. Метод використовується для виявлення серологічних маркерів інфікування віру-

сами гепатитів В і А. Різні автоматизовані ХЛ імуноферментні аналізатори для виявлення антитіл до вірусу гепатиту С в даний час наявні у багатьох клінічних лабораторіях, вони характеризуються відмінною відтворюваністю і високою клінічною чутливістю [16].

Значущу роль в патогенезі цукрового діабету 2 типу у поєднанні з псоріазом відіграють порушення нативної конформації білків плазми крові. Реєстровані ХЛ методами зміни порушень структури макромолекул протеїнів інформують про вираженість патологічного процесу, тому такі тести можна рекомендувати для уточнення ступеня важкості даного захворювання та контролю ефективності терапії [8].

Дослідження особливостей функціональної активності нейтрофільних гранулоцитів у хворих хронічним риносинуситом виявили збільшення швидкості утворення АФК як при спонтанній, так і при зимозан-індукованій хемілюмінесцентній реакції [5].

ХЛ метод використовувався для визначення відносного внеску різних типів клітин в промитих сперматозоїдах у загальну внутрішньоклітинну величину продукції H_2O_2 і пероксинітриту. Кожен тип клітин в спермі давав різний внесок у внутрішньоклітинний рівень H_2O_2 і пероксинітриту [13].

Оксид азоту (NO) є вільним радикалом, який бере участь у багатьох фізіологічних процесах. Фізіологічні концентрації оксиду азоту вкрай низькі, в деяких випадках субнанолярні. Для таких вимірювань розроблений високочутливий ХЛ підхід виявлення NO у водних розчинах з використанням природного оксиду азоту. При цьому швидкість реакцій, що відбуваються, збільшується приблизно в 200 разів і так забезпечується виявлення оксиду азоту. ХЛ виникає шляхом перетворення неорганічного пірофосфату в АТФ з допомогою АТФ сульфурілази з подальшим випромінюванням світла з АТФ, яке залежить від реакції люциферин - люцифераза. Метод дозволяє вимірювання NO в діапазоні нанолярних концентрацій і у випадку утворення NO в кількості 100 мкМ / хв [21].

ХЛ імуноферментний аналіз застосовується для екологічного моніторингу, клінічної діагностики, безпеки харчових продуктів і фармацевтичного аналізу, як перспективний підхід до вибіркового, чутливого, швидкого і простого аналізу. Це часто буває необхідно, щоб виявити велику кількість складних або низької чисельності вибірок. Для інших традиційних методів потрібні великі часові затрати, реактиви та оснащення, які обмежують їх клінічне застосування. Методи ХЛ імуноферментного аналізу є швидкими, з високою пропускною здатністю, чутливими і дешевими, що передбачає їх подальший розвиток [19].

Запропоновано хемілюмінесцентний спосіб кількісного визначення утворення NO в клітинних культурах. Вимірювали NO, що генерується активованими макрофагами мишей і ендотеліа-

льними клітинами бичачої аорти. Чутливість методу складає близько 50 пМ/хв, дозволяючи реєстрацію NO в кількості 10^2 - 10^4 клітин [20].

ХЛ традиційно використовується для вивчення природи окислювальних бактерицидних механізмів нейтрофілів і моноцитів, власних дефектів аномально функціонуючих нейтрофілів або моноцитів і активації клітин. За останні роки ХЛ використовувалася в імуноаналізі, блоттингу білків, вивченні токсикологічних процесів (напр., під впливом антибіотиків або імуномодуляторів). Перспективним є застосування ХЛ в клінічній імунології при вивченні аутоімунних захворювань, запальних реакцій, ендокринних розладів, імунодефіцитних станів, імунної відповіді слизової оболонки на наркотики і патогени, на пухлини та інфекції [18].

ХЛ клітин крові при дії на кров короткочасних електричних імпульсів, що викликають збільшення проникності клітинних мембран і стимуляцію виділення клітинами АФК, зростає особливо при виникненні в організмі вогнищ запалення (напр., після інфаркту міокарда). При ослабленні організму активність фагоцитів і ХЛ знижуються.

У хворих періодичною хворобою (ПХ) вивчали інтенсивність ХЛ і показники вільнорадикального переокислення ліпідів (ПОЛ) сироватки крові за допомогою спонтанної і індукованої ХЛ та визначали продукти ПОЛ. Паралельно з підвищенням температури дослідних зразків зростала інтенсивність спонтанної ХЛ. Інтенсивність ХЛ і ПОЛ сироватки крові хворих на періодичну хворобу значно вища у порівнянні з рівнем ХЛ і ПОЛ здорових людей, і ця різниця помітно збільшується під час нападу. Тому різка зміна інтенсивності ХЛ і показників ПОЛ може відображати розвиток патологічного процесу при ПХ [4].

Виявлено принципову можливість диференційованого розпізнавання характерних особливостей нелінійних процесів в сигналах спонтанної ХЛ і механоemisсії крові у хворих з трофобластичною хворобою вагітності. Аналіз досліджуваних вибірок спонтанної ХЛ і механоemisсії крові показав, що діагностичні тести дозволяють безпомилково відрізнити пацієнток з фізіологічною вагітністю та пацієнток із загрозою переривання вагітності в I триместрі від хворих з міхуровим заносом, злоякісними трофобластичними пухлинами, ініційованими міхуровим заносом і хоріокарциномою. Визначення спонтанної ХЛ сироватки крові може бути додатковим прогностичним критерієм агресивності перебігу міхурового заносу з чутливістю 100%, специфічністю 89% і точністю 93% [10].

Вивчення механізму розвитку оксидативного стресу і його ролі в патології ускладнене тим, що визначення природи і концентрації вільних радикалів звичайними біохімічними методами неможливе через нестабільність цих частинок і їх вкрай низьку стаціонарну концентрацію в живих

системах. Для діагностики дисбалансу функціонування ферментів антирадикального захисту визначають активність супероксиддисмутази і каталази в гемолізаті, потім оцінюють зміну цих показників щодо норми. При певних числових значеннях показників визначають відсутність дисбалансу функціонування ферментів антирадикального захисту, а при інших значеннях додатково визначають ступінь вираженості окислювального стресу за максимумом і площею спаху ХЛ. Використання способу дає можливість оцінити функціонування досліджуваних ферментів, що дозволяє проводити діагностику захворювань, які супроводжуються окислювальним стресом, а також визначати індивідуальний підхід до медикаментозної корекції [9].

Загальну думку про принципи ХЛ реакцій і їх останні застосування в аналізі наркотиків відображені у статті [14]. Структурні вимоги до хемілюмінесцентних реакцій і різних факторів, що впливають на ефективність фармацевтичного аналізу, включені в цей огляд.

Динамічне визначення інтенсивності перекисненої ХЛ сироватки крові у хворих на опіоїдну залежність, сполучену із хронічним гепатитом С, у різні періоди хвороби дало можливість встановити, що динаміка інтенсивності спонтанної та активованої ХЛ вказує на активацію процесів перекисного окислення ліпідів, зростання вмісту прооксидантних речовин, зменшення буферної антиоксидантної ємності сироватки крові у хворих на опіоїдну залежність у пізньому абстинентному періоді [6].

В даний час для покращення моніторингу та прогнозування відповіді пацієнта на медикаментозне лікування наркоманії, також для діагностики в клініці використовуються білкові біомаркери ефективності. Набув розвитку новий аналітичний інструмент, що комбінує імунологічні (антитіла) і ХЛ методи, який був названий ХЛ імуноферментним аналізом. У пухлинному процесі спостерігається підвищена експресія специфічних антигенів, пов'язана у пацієнтів з певними пухлинами. В лабораторіях метод був протестований для вивчення різних пухлинних уражень від залозистої тканини до передміхурової залози і щитовидної залози. Існує велика можливість для введення адаптивних пристроїв ХЛ, оскільки клінічна діагностика являє собою важливе аналітичне поле [12].

Внаслідок наявності у світі зростаючого інтересу з боку споживачів на високоякісні продукти харчування з заданим складом необхідні відповідні аналітичні методи для контролю якості. ХЛ в останні роки стала корисним інструментом в цьому плані. Такі дослідження можуть проводитися без зовнішнього джерела світла методом темного поля, що призводить до покращення меж виявлення. Завдяки цим перевагам, ХЛ методи широко застосовуються для аналізу харчових продуктів: для визначення азотовмісних компонентів, цукру, хімічних консервантів, мета-

лів, гормональних анаболіків і метаболітів та ін. [17].

Проведені дослідження щодо вивчення можливості використання хемілюмінесценції для оцінки антиоксидантної активності харчових речовин показали, що за допомогою ХЛ можна визначити кількість пероксидів в дуже сильно розбавлених системах, що важливо для оцінки початку окислення продуктів, наприклад, в процесі їх зберігання. Тобто, спосіб визначення пероксидів в продуктах, що базується на ХЛ люмінолу в лужному середовищі, дозволяє оцінити антиоксидантну активність харчових речовин і може бути використаний для встановлення антиоксидантних властивостей різних харчових сполук [7].

Ознаки порушення екологічного гомеостазу вимагають проведення досліджень з біологічного моніторингу середовища. Встановлюючи реакцію ссавців на комплексний вплив хімічних забруднювачів навколишнього середовища провели порівняльний аналіз показників ХЛ крові кроликів, що знаходяться в міському середовищі і сільській місцевості, де відсутні промислові та переробні підприємства, немає фермерських господарств, городництво ведеться населенням без використання отрутохімікатів. Зведені показники ініційованої ХЛ АФК процесу фагоцитозу без стимуляції і зі стимуляцією вказували на ослаблення клітинного імунітету у тварин, яких утримували в міських умовах. За даними ХЛ перекисного окислення ліпідів в еритроцитах і сироватці крові у тварин, яких утримували в міському середовищі, виявлено більш високий рівень вільнорадикального окислення ліпідів [3].

В даний час активована ХЛ – це метод високої роздільної здатності, який знайшов своє практичне застосування для виявлення різних об'єктів в біологічних пробах (гормонів, алергенів, наркотичних речовин, нуклеїнових кислот, антигенів і антитіл при вірусних і соматичних захворюваннях та ін.). Вивчення нових речовин, які можуть бути застосовані у якості активаторів люмінесценції, вказує на подальший розвиток даного методу аналізу для потреб біології та медицини як з науковою метою, так і з метою діагностики та контролю ефективності терапії в клінічній практиці.

Література

1. Владимиров Ю.А. Активированная хемилюминесценция и биолюминесценция как инструмент в медико-биологических исследованиях / Ю.А. Владимиров // Соросовский образовательный журнал - 2001. - Т. 7. - №1. - С. 16-23.
2. Владимиров Ю.А. Свободные радикалы и клеточная хемилюминесценция / Ю.А. Владимиров, Е.В. Проскурнина // Успехи биологической химии. - 2009. - Т. 49. - С. 341-388.
3. Еникеев Д.А. Хемилюминесценция крови млекопитающих в среде химического загрязнения / Д.А. Еникеев, Э.Н. Хисамов, С.А. Еникеева [и др.] // Фундаментальные исследования. - 2014. - № 2. - С. 52-55.
4. Закарян З.А. Хемилюминесценция и свободнорадикальное перекисное окисление липидов сыворотки крови больных периодической болезнью / З.А. Закарян, А.Е. Закарян, А.А. Трчунян // Биолог. журн. Армении. - 2012. - 3(64). - С. 60-65.
5. Коленчукова О.А. Особенности люминол- и люцигенин-зависимой хемилюминесценции нейтрофильных гранулоцитов у больных хроническим риносинуситом / О.А. Коленчукова, А.А.

- Савченко, С.В. Смирнова // Медицинская иммунология. – 2010. – Т. 12. – № 4-5. – С. 437-440.
6. Овчаренко М.О. Показники перекисиндукованої хемілюмінесценції сироватки крові у хворих на опіюдану залежність, сполучену із хронічним гепатитом С / М.О. Овчаренко // Український журнал екстремальної медицини імені Г.О. Можаява. – 2010 – Т. 11. – №2. – С. 114-118.
 7. Паничкин А.В. Использование хемилуминесценции для оценки антиоксидантных свойств пищевых веществ / А.В. Паничкин, Л.С. Большакова, В.Н. Миленцев и др. // Фундаментальные исследования. – 2013. – № 10 (часть 11) – С. 2436-2439.
 8. Попов К.А. Конформационные изменения белков плазмы крови при сочетанном течении сахарного диабета 2 типа и псориаза / К.А. Попов, К.И. Мелконян, М.И. Карташевская // Электронный научный журнал «Современные проблемы науки и образования». – 2015. – № 1 (часть 1).
 9. Федосов С.Р. Способ диагностики нарушений метаболизма в организме в условиях окислительного стресса / С.Р. Федосов, А.А. Басов, Е.А. Губарева [и др.] // Патент RU 2436101 по заявке №2006101586 от 19.01.2006.
 10. Цип Н.П. Хемилуминесценция и механоэмиссия крови беременных женщин и больных с трофобластической болезнью беременности / Н.П. Цип, Л.И. Воробьева, В.Э. Орел [и др.] // Клиническая онкология. – 2012. – №7 (3). – С. 42-44.
 11. Campbell A.K. Chemiluminescence: principles and applications in biology and medicine / A. K. Campbell. – VCH; 1988. – 608 p.
 12. Araujo-Filho J.L.S. Potential Applications of the Chemiluminescent Methods in Tumor Diseases Investigation / J.L.S. Araujo-Filho, M.R. Melo-Junior, L.B. Carvalho [et al.] // International Journal of Pharma and Bio Sciences. – 2011. – V2, Issue 2. – P.392-400.
 13. Aziz N. Comparison of chemiluminescence and flow cytometry in the estimation of reactive oxygen and nitrogen species in human semen / N. Aziz, J. Novotny, I. Oborna [et al.] // Fertility and Sterility. – 2010. – V.94, Issue 7. – P. 2604–2608.
 14. Fereja T.H. A Recent Review on Chemiluminescence Reaction, Principle and Application on Pharmaceutical Analysis / T.H. Fereja, A. Hymete, T. Gunasekaran // ISRN Spectroscopy. – 2013. – V. 2013. – 12 p.
 15. Gámiz-Gracia L. Chemiluminescence detection in liquid chromatography: applications to clinical, pharmaceutical, environmental and food analysis—a review / L. Gámiz-Gracia , A.M. García-Campaña , J.F. Huertas-Pérez , F.J. Lara // Anal Chim Acta. – 2009. - Apr 27;640(1-2). – P. 7-28.
 16. Kim S. Clinical Performance Evaluation of Four Automated Chemiluminescence Immunoassays for Hepatitis C Virus Antibody Detection / S. Kim, J.H. Kim, S. Yoon [et al.] // J. Clin. Microbiol. - 2008. - V. 46, №12. – P. 3919-3923.
 17. Liu M. A review on applications of chemiluminescence detection in food analysis / M. Liu , Z. Lin , JM. Lin // Anal Chim Acta. – 2010. - Jun 18;670(1-2). – P. 1-10.
 18. Rodríguez-Orozco A.R. Recent applications of chemiluminescence assays in clinical immunology / A.R. Rodríguez-Orozco, H. Ruiz-Reyes, N. Medina-Serriteño // Mini Rev Med Chem. - 2010. - Dec;10(14). – P. 1393-1400.
 19. Wang C. Chemiluminescent Immunoassay and its Applications / C. Wang, J. Wu, C. Zong [et al.] // Chinese Journal of Analytical Chemistry. – 2012. – V. 40, Issue 1. – P.3-10.
 20. Woldman Y.Y. Detection of nitric oxide production in cell cultures by luciferin-luciferase chemiluminescence / Y.Y. Woldman, T.D. Eubank, A.J. Mock // Biochem Biophys Res Commun. – 2015. - Sep 18; 465(2). – P. 232-238.
 21. Woldman Y.Y. Direct chemiluminescence detection of nitric oxide in aqueous solutions using the natural nitric oxide target soluble guanylyl cyclase / Y.Y. Woldman, J.Sun, J.L. Zweier [et al.] // Free Radic Biol Med. – 2009. - 47(10). – P. 1339–1345.
 3. Enikeev D.A. Hemiljuminescencija krvi mlekopitajushhiv v serede himicheskogo zagrjaznenija / D.A. Enikeev, Je.N. Hisamov, S.A. Enikeeva [i dr.] // Fundamental'nye issledovanija. – 2014. – № 2. – S. 52-55.
 4. Zakarjan Z.A. Hemiljuminescencija i svobodnoradikal'noe perekisnoe okislenie lipidov syrovatki krvi bol'nyh periodicheskoj bolezni'ju / Z.A. Zakarjan, A.E. Zakarjan, A.A. Trchunjan // Biolog. zhurn. Armenii. - 2012. - 3(64). - С. 60-65.
 5. Kolenchukova O.A. Osobennosti ljuminol- i ljucigenin- zavisimoj hemiljuminescencii nejtrofili'nyh granulocitov u bol'nyh hronicheskim rinosinusitom / O.A. Kolenchukova, A.A. Savchenko, S.V. Smirnova // Medicinskaja immunologija. – 2010. - T. 12. -№ 4-5. – С. 437-440.
 6. Ovcharenko M.O. Pokazniki perekisindukovanoj hemiljuminescencii sироватки крови u hvorih na opiojdanu zalezhnist', spoluchenu iz hronichnim gepatitom S / M.O. Ovcharenko // Ukrain's'kij zhurnal ekstremal'noj medicini imeni G.O. Mozhaeva. – 2010 – T. 11. – №2. – С. 114-118.
 7. Panichkin A.V. Ispol'zovanie hemiljuminescencii dlja ocenki antioksidantnyh svojstv pishhevyh veshhestv / A.V. Panichkin, L.S. Bol'shakova, V.N. Milent'ev i dr. // Fundamental'nye issledovanija. – 2013. – № 10 (chast' 11) – S. 2436-2439.
 8. Popov K.A. Konformacionnye izmenenija belkov plazmy krvi pri sochetanom techenii saharnogo diabeta 2 tipa i psoriaza / K.A. Popov, K.I. Melkonjan, M.I. Kartashevskaja // Jelektronnyj nauchnyj zhurnal «Sovremennye problemy nauki i obrazovanija». – 2015. - № 1 (chast' 1).
 9. Fedosov S.R. Sposob diagnostiki narushenij metabolizma v organizme v uslovijah oksiditel'nogo stressa / C.R. Fedosov, A.A. Basov, E.A. Gubareva [i dr.] // Patent RU 2436101 po zajavke №2006101586 ot 19.01.2006.
 10. Cip N.P. Hemiljuminescencija i mehanojemissija krvi beremennyh zhenshhin i bol'nyh s trofoblasticheskoj bolezni'ju beremennosti / N.P. Cip, L.I. Vorob'eva, V.Je. Orel [i dr.] // Klinichna onkologija. - 2012. - №7 (3). - С. 42-44.
 11. Campbell A.K. Chemiluminescence: principles and applications in biology and medicine / A. K. Campbell. – VCH; 1988. – 608 p.
 12. Araujo-Filho J.L.S. Potential Applications of the Chemiluminescent Methods in Tumor Diseases Investigation / J.L.S. Araujo-Filho, M.R. Melo-Junior, L.B. Carvalho [et al.] // International Journal of Pharma and Bio Sciences. – 2011. - V2, Issue 2. - P.392-400.
 13. Aziz N. Comparison of chemiluminescence and flow cytometry in the estimation of reactive oxygen and nitrogen species in human semen / N. Aziz, J. Novotny, I. Oborna [et al.] // Fertility and Sterility. – 2010. – V.94, Issue 7. – P. 2604–2608.
 14. Fereja T.H. A Recent Review on Chemiluminescence Reaction, Principle and Application on Pharmaceutical Analysis / T.H. Fereja, A. Hymete, T. Gunasekaran // ISRN Spectroscopy. – 2013. – V. 2013. – 12 p.
 15. Gámiz-Gracia L. Chemiluminescence detection in liquid chromatography: applications to clinical, pharmaceutical, environmental and food analysis—a review / L. Gámiz-Gracia , A.M. García-Campaña , J.F. Huertas-Pérez , F.J. Lara // Anal Chim Acta. – 2009. - Apr 27;640(1-2). – P. 7-28.
 16. Kim S. Clinical Performance Evaluation of Four Automated Chemiluminescence Immunoassays for Hepatitis C Virus Antibody Detection / S. Kim, J.H. Kim, S. Yoon [et al.] // J. Clin. Microbiol. - 2008. - V. 46, №12. – P. 3919-3923.
 17. Liu M. A review on applications of chemiluminescence detection in food analysis / M. Liu , Z. Lin , JM. Lin // Anal Chim Acta. – 2010. - Jun 18;670(1-2). – P. 1-10.
 18. Rodríguez-Orozco A.R. Recent applications of chemiluminescence assays in clinical immunology / A.R. Rodríguez-Orozco, H. Ruiz-Reyes, N. Medina-Serriteño // Mini Rev Med Chem. - 2010. - Dec;10(14). – P. 1393-1400.
 19. Wang C. Chemiluminescent Immunoassay and its Applications / C. Wang, J. Wu, C. Zong [et al.] // Chinese Journal of Analytical Chemistry. – 2012. – V. 40, Issue 1. – P.3-10.
 20. Woldman Y.Y. Detection of nitric oxide production in cell cultures by luciferin-luciferase chemiluminescence / Y.Y. Woldman, T.D. Eubank, A.J. Mock // Biochem Biophys Res Commun. – 2015. - Sep 18; 465(2). – P. 232-238.
 21. Woldman Y.Y. Direct chemiluminescence detection of nitric oxide in aqueous solutions using the natural nitric oxide target soluble guanylyl cyclase / Y.Y. Woldman, J.Sun, J.L. Zweier [et al.] // Free Radic Biol Med. – 2009. - 47(10). – P. 1339–1345.

References

Реферат

ХЕМИЛЮМИНЕСЦЕНТНИЙ АНАЛІЗ В БІОЛОГІЇ І МЕДИЦИНІ
Микитюк О.Ю.

Ключевые слова: хемилуминесценция, медицинская диагностика, биология.

В статье рассмотрено собственную и активированную хемилуминесценцию в биологических системах, которой принадлежит важная роль в медицинской диагностике и научных исследованиях благодаря ее простоте, низкой стоимости, высокой чувствительности и селективности. Хемилуминесценция изучается как в растворах или суспензиях клеток, так и на целых органах в составе организма.

Summary

CHEMILUMINESCENCE ASSAY IN BIOLOGY AND MEDICINE

Mykytiuk O.Yu.

Key words: chemiluminescence, medical diagnostics, biology.

The article deals with activated chemiluminescence in biological systems, which plays an important role in medical diagnostics and research due to its simplicity, low cost, high sensitivity and selectivity. Chemiluminescence is being studied as a solution or suspension cells, and the entire organs in the body composition. Methods of chemiluminescence immune analysis aim at identifying biologically important compounds of low concentrations in which they are present in biological objects, because they are used to detect hormones, allergens, drugs, nucleic acids, antigens and antibodies in virus and somatic diseases and al. For medical diagnosis it is important that the nature of the processes that determine the actual glow of fabric may vary when the state of the tissue.

The method was used to detect serological markers of infection with hepatitis B and A. Various automated chemiluminescence ELISA analyzers for the detection of antibodies to the hepatitis C virus are now present in many clinical laboratories, they are of high clinical sensitivity.

The results of investigations of violations of three-dimensional structure of macromolecules of proteins can provide useful information to specify the severity of type 2 diabetes combined with psoriasis and monitoring the effectiveness of therapy.

Research of functional activity of neutrophils in patients with chronic rhinosinusitis found an increase in the rate of formation of reactive oxygen species in the spontaneous chemiluminescent reaction, which is used as an activator Luminal and is determined by the total functional activity of neutrophils. CL method was used to determine the relative contribution of different cell types in the washed sperm to the overall size of the intracellular production of H₂O₂ and peroxyinitrite. Each type of cells in semen gives a different contribution to the intracellular level of H₂O₂ and peroxyinitrite.

Chemiluminescent ELISA is used in various fields, including environmental monitoring, clinical diagnostics, food safety and pharmaceutical analysis, as a promising approach to selective, sensitive, rapid and simple analysis.

Methods for chemiluminescent enzyme immunoassay are rapid, high-throughput, sensitive and cheap.

Chemiluminescence is traditionally used to study the nature of oxidative bactericidal mechanisms of neutrophils and monocytes, intrinsic defects or abnormal functioning of neutrophils and monocyte cell activation.

Another important clinical application of chemiluminescence in clinical immunology consists in studying autoimmune diseases, inflammatory reactions, endocrine disorders, immunodeficiencies, immune response to mucosal drugs and pathogens and response to tumours and infections. Chemiluminescent diagnostic tests can accurately differentiate patients with physiological pregnancy and patients with threatened abortion in I trimester with malignant trophoblastic tumours. CL in recent years has become a useful tool for the analysis of food products in recent years to determine the nitrogen components, sugar, chemical preservatives, metals, hormones and anabolic metabolites and other compounds in foods because of the simplicity, low cost and high sensitivity. Searching for new substances that may be used as luminescence activators enables further development of this method for biological and medical needs, for diagnosis and monitoring the effectiveness of therapy in clinical practice.

УДК 579.61+579.253

Моложавая О.С., Ивахнюк Т.В., Макаренко А.Н.

ВЛИЯНИЕ ФИЗИОЛОГИЧЕСКОГО СТАРЕНИЯ ОРГАНИЗМА НА МИКРОФЛОРУ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА

Киевский национальный университет имени Тараса Шевченко,
Сумской государственной университет

В обзоре приводятся данные экспериментальных исследований качественного и количественного состава микрофлоры кишечника человека при физиологическом старении организма. Микрофлора кишечника служит биомаркером инволютивных изменений гомеостаза при старении и в тоже время способствует развитию различных заболеваний: воспалительных заболеваний кишечника, сахарного диабета, метаболического синдрома, ожирения, заболеваний печени, опухолевых, аутоимунных и нейродегенеративных процессов. Данные об изменениях состава микрофлоры кишечника с возрастом несколько противоречивы, что связано с использованием различных методов исследования и с различными факторами (страна, традиции питания, экологические факторы и т.д.), влияющими на экологию кишечной микрофлоры. Важными и перспективными направлениями профилактики различных заболеваний являются подходы, направленные на сохранение полезных бактерий в кишечнике человека в течение всей жизни.

Ключевые слова: микрофлора кишечника, возрастные изменения.

У каждого человека после рождения формируется индивидуальная микрофлора организма, с которой он проживает всю жизнь. В организме взрослого человека общее количество микроорганизмов более чем в 10 раз превышает количество его собственных клеток. Наш организм – это целая планета для населяющих его жителей-микроорганизмов. Количественное соотношение между различными микробными сообществами характеризуется определенной стабильностью и динамическим равновесием. В условиях полного здоровья физиологическое равновесие качественного и количественного состава микрофлоры называется «эубиозом» или «нормобиоценозом» [46,63]. В настоящее время роли нормальной микрофлоры организма в поддержании здоровья человека уделяется большое внимание. Не вызывает сомнения тот факт, что нормальная микрофлора человека выполняет многочисленные функции по поддержанию нормального гомеостаза организма, обеспечивая бактериостатический, противовирусный эффекты, давая полноценную защиту организму от возбудителей инфекционных заболеваний; участвуя в поддержании энергетического, метаболического и ионного гомеостаза организма; регулируя перистальтику кишечника; участвуя в противоопухолевой защите, стимулируя иммунную систему человека, синтезируя многочисленные биологически активные вещества [11,17,35,64]. В физиологическом смысле значение микрофлоры для человека ничуть не меньше, чем значение любого другого жизненно важного органа. Известно, что количественно наиболее представленной в организме является кишечная микрофлора [35]. В последнее десятилетие значительно возрос научный интерес к изучению взаимодействий и взаиморегуляторных механизмов между микробиотой желудочно-кишечного тракта и функционированием различных систем организма – пищеварительной, нервной, эндокринной, иммунной [21,34,52,55]. Особенно актуальным это направление стало с

развитием новых молекулярно-генетических методов анализа, позволяющих изучать представительство практически всех культивируемых и некультивируемых видов микроорганизмов [26,39]. Микрофлора желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) формируется практически сразу после рождения ребенка, как результат прохождения через родовые пути матери и многочисленных контактов после рождения. Уже в 2-х летнем возрасте ребенок имеет микрофлору по составу очень близкую к микрофлоре ЖКТ взрослых. Окончательное формирование микрофлоры ЖКТ происходит в подростковый период, и на протяжении всей жизни человека сложное симбиотическое сообщество микроорганизмов остается достаточно стабильным [35]. Изменение микрофлоры происходят под действием различных эндогенных и экзогенных факторов: особенностей питания, климато-географических условий, возраста и состояния здоровья, приема антибиотиков и т.д. Микробиота организма служит биомаркером изменений гомеостаза организма и в тоже время может способствовать развитию различных заболеваний и синдромов: сахарного диабета, метаболического синдрома, ожирения, заболеваний печени, воспалительных заболеваний кишечника, опухолевых, аутоимунных и нейродегенеративных заболеваний [18, 35, 52, 55, 63, 64].

Микрофлора желудочно-кишечного тракта и физиологическое старение организма.

Достижения в области науки и медицины, а также повышение уровня жизни приводят к устойчивому увеличению продолжительности жизни населения, а также росту процента населения пожилого и старческого возраста. Последние сообщения свидетельствуют о том, что более одной трети населения Европы к 2050 году будут составлять люди в возрасте 65 лет и старше [16]. Поддержание здорового образа жизни в старости, развитие стратегий правильного питания, профилактика развития различных заболеваний, ассоциированных с возрастом, яв-

ляется серьезной проблемой современной медицины. Экспериментальные исследования показывают, что с возрастом человека происходят изменения видового состава микрофлоры кишечника [67]. Недостаточные исследования возрастных изменений состава микрофлоры кишечника затрудняют четкое понимание влияния этих изменений на состояние здоровья организма и микробную популяцию, что замедляет выработку возможных профилактических и терапевтических стратегий, которые смогли бы свести к минимуму или исключить такие изменения. С возрастом происходит физиологическое старение организма, сопровождающееся изменением условий существования микробиома. По мере развития возрастных инволютивных процессов у людей происходит количественные и качественные изменения микрофлоры кишечника. Следует также отметить, что в литературе встречаются определенные расхождения и противоречия относительно количественных показателей для разных видов микроорганизмов, населяющих кишечник пожилых людей. Это может объясняться различием методических подходов, применяемых для изучения состава микрофлоры кишечника – бактериологического культурального и молекулярно-биологического. С одной стороны, недостатком культуральных методов является возможность выделения микробных культур только 25% видов бактерий, обитающих в кишечнике, с другой стороны, недостатком анализа копий 16S rRNA является наличие у некоторых бактерий одного рода нескольких оперонов rRNA и поэтому генные копии не могут быть пересчитаны в количественные показатели для микроорганизмов [39,45,31].

Физиологическое старение организма сопровождается серьезной функциональной и органической перестройкой органов пищеварительной системы и всех остальных систем жизнеобеспечения: сердечно-сосудистой, дыхательной, нервной, эндокринной, иммунной и др. В пожилом возрасте органы пищеварения претерпевают функциональные и структурные изменения, что позволяет желудочно-кишечному тракту приспосабливаться к меняющимся условиям жизни и деятельности организма. Развиваются явления нарушения координация и снижения эффективности нервной, гормональной, иммунной и прочих звеньев регуляции их основных функций [22,46].

Пищеварительная система и старение. В процессе старения организма человека развиваются различные функциональные и структурные нарушения в деятельности пищеварительной системы организма. Они проявляются слабостью жевательной мускулатуры, атрофией ее ткани, инволютивными процессами в слизистой оболочке полости рта и в твердых тканях верхней и нижней челюсти, что приводит к расшатыванию и потере зубов. В пожилом и старческом возрасте наблюдается заметное угнетение фун-

циональной активности слюнных желез, что приводит к недостаточной продукции ферментов, слизи, ряда биохимических компонентов, необходимых для пищеварения. Для лиц пожилого и старческого возраста характерны процессы прогрессирующей атрофии мышц и слизистой оболочки пищевода. Это приводит к ослаблению тонуса пищевода, ухудшению прохождения пищи по нему, к развитию дискинезии. Старение организма сопровождается снижением всех функций желудка: уменьшением объема желудочного сока, продукции соляной кислоты и ферментов. В слизистой оболочке желудка в этот период происходит существенная инволютивная перестройка, она заключается в уменьшении кровоснабжения желудка, изменении нормальной гистологической структуры слизистой оболочки с развитием дистрофических и атрофических процессов ткани, угнетении защитной способности стенки желудка. Важной особенностью возрастных изменений желудка является снижение моторно-эвакуаторной деятельности органа. В условиях сниженной кислотности желудочного сока, длительной задержки пищи в полости желудка в старческом возрасте создается благоприятная ситуация для возникновения бродильных процессов в желудочно-кишечном тракте как следствие сниженной бактерицидной активности желудочного сока. Возникает усиленное газообразование с отрыжкой и повышением давления в желудке, чувство переполнения и тяжести в подложечной области. Инволютивные изменения в поджелудочной железе заключаются в прогрессирующей атрофии ткани органа, замещении клеток, секретирующих ферменты и другие компоненты панкреатического сока, соединительной тканью. Из года в год уменьшается суммарное количество функционирующих клеток поджелудочной железы, снижается объем продуцируемого ею секрета [13,33,66]. Все это отражается на качестве пищеварения: в условиях дефицита панкреатических и желудочных ферментов в кишечнике происходит неполное переваривание всех химических ингредиентов пищевого комка – белков, жиров, углеводов. Наиболее значительные изменения при старении происходят в двигательной функции кишечника [46]. Снижается тонус его стенки, ослабляется сила перистальтических волн, ухудшается продвижение кишечного содержимого. В основе отмеченных явлений лежит процесс прогрессирующей инволютивной атрофии мускулатуры стенки кишечника, ухудшение кровоснабжения ткани. Кроме того, у лиц пожилого и старческого возраста постепенно угнетается переваривающая и всасывательная способность слизистой оболочки кишечника, развиваются явления атрофии структур слизистой оболочки кишечника, особенно ее ворсинок. Это снижает площадь слизистой оболочки, на которой происходят основные процессы переваривания и всасывания расщепленных ферментами

химических компонентов. Следствием является недостаточность пищеварения, дефицит в организме белков, витаминов, минеральных веществ, микроэлементов [22,33]. Приведенные особенности функциональных и структурных изменений органов пищеварения у лиц пожилого и старческого возраста, как правило, носят медленно развивающийся характер и характеризуются индивидуальными особенностями. Неизбежно, что все эти изменения влияют негативно на микробиологию кишечной микрофлоры с развитием дисбиоза кишечника [63]. Дисбиоз характеризуется количественными и качественными изменениями микрофлоры желудочно-кишечного тракта. Этот патологический процесс зависит от целого ряда факторов. Во-первых, вследствие уменьшения кислотности желудочного сока и падения синтеза печенью желчи снижается защита желудочно-кишечного тракта от проникновения в кишечник патогенных бактерий, грибов, вирусов, других представителей кишечной микрофлоры. Наиболее часто развивается синдром избыточного бактериального роста в тонкой кишке, который характеризуется мальдигестией и мальабсорбцией. Во-вторых, ограничение людьми пожилого и старческого возраста объема питания, особенно за счет продуктов растительного происхождения, содержащих пищевую клетчатку, на фоне ослабленной моторной деятельности кишечника создает, с одной стороны, оптимальные условия для размножения бактерий и других микроорганизмов, чужеродных для кишечника, а с другой – для угнетения полезной бактериальной микрофлоры. Снижение колонизационной резистентности слизистой кишечника приводит к нарушению ее локальных и системных функций, прежде всего защитной функции ингибирования роста патогенов и снижения ферментативных, синтетических, иммуномодулирующих свойств. Повышается интенсивность эндогенных токсических состояний организма, приводящих к ранним эндокринным нарушениям и обострению хронических заболеваний. У женщин, например, дисбаланс кишечной микрофлоры на фоне гормональных нарушений усугубляет дисбаланс обмена кальция и, приводит к осложнениям в постклимактерическом периоде, увеличивая риск развития остеопороза, пагубно влияет на микробиоценоз влагалища и провоцирует развитие инфекционных заболеваний мочеполовой системы [13,63]. Развитие дисбиоза кишечника сопровождается бродильными процессами с образованием большого количества газов, вздутием кишечника. Избыточное газообразование приводит к усилению запоров, всасыванию в кишечнике и поступлению в кровь избыточного количества токсинов, которые не успевают обезвредить нарушенная бактериальная флора кишечника [13]. Высокие концентрации в крови этих веществ вызывают у пожилых людей нарушение деятельности сердечно-сосудистой системы (повы-

шение артериального давления, учащение приступов стенокардии, нарушение ритма сердечной деятельности и т. д.), способствуют ухудшению общего самочувствия, настроения, сна, вызывают повышенную утомляемость.

В большинстве исследований, посвященных изучению особенностей качественного и количественного состава резидентной кишечной микрофлоры, отмечено, что у лиц пожилого возраста наблюдается уменьшение количественного содержания бифидобактерий и лактобактерий [12,15, 16,59]. Бифидобактерии и лактобактерии относятся к числу важных и полезных видов толстого кишечника. Снижение количества бифидобактерий является одним из наиболее значительных изменений в кишечнике в пожилом возрасте. Такое снижение может привести к угнетению иммунных реакций в кишечнике, снижению колонизационной резистентности и к повышенной восприимчивости к развитию желудочно-кишечных инфекций. В отношении лактобактерий результаты различных авторов противоречивы. По мнению G. Reuter, основные виды лактобактерий – *L. gasseri* и *L. reuteri*, определяются в доминирующем количестве как у детей, так и у взрослых, что свидетельствует об отсутствии возрастных изменений видов выделяемых лактобацилл и их количества [54]. В публикациях других авторов сообщается о росте числа и видового разнообразия молочнокислых бактерий с увеличением возраста человека и антибиотикотерапии [42,43]. Способность лактобацилл выживать после лечения антибиотиками подтверждает их ценность в качестве пробиотиков, особенно при антибиотик-ассоциированной диарее. С другой стороны, присутствие многочисленных генетических элементов-плазмид, транспозонов и вставок последовательностей у различных лактобацилл может потенциально обеспечивать механизмы для распространения генов устойчивости к антибиотикам в кишечной экосистеме [12,67]. Среднее общее количество анаэробов в фекальных материалах пожилых людей остается относительно стабильным, однако, часто наблюдаются изменения в процентном соотношении бактерий различных родов [6]. Многочисленные исследования показали, что с возрастом происходят количественные изменения представительства бактерий рода *Bacteroides* у здоровых пожилых лиц по сравнению со здоровыми молодыми людьми [12,28]. Это явление неслучайно и объяснимо приемом большого количества антибиотиков в течение жизни [29]. Изменения в составе важных популяций бактерий на уровне видов могут быть оценены, как следствие изменения метаболической активности у пожилых людей [24]. Увеличение протеолитических бактерий, таких как фузобактерии, пропионибактерии и клостридии, в кишечнике пожилых людей, может указывать на тенденцию к развитию гнилостных процессов в толстой кишке, главным образом у пациентов,

подвергшихся антибактериальной терапии. Род *Clostridium* включает гетерогенную группу микроорганизмов с весьма разнообразными типами питания и требованиями к местам обитания [32]. Ранее было замечено снижение процента клостридий в кишечнике у молодых и пожилых пациентов в результате использования антибиотика ципрофлоксацина. Однако многие исследования показали, что у пожилых пациентов происходит увеличение клостридий в сочетании со значительным повышением видового разнообразия, особенно после антибиотикотерапии [43]. Эубактерии имеют сложные потребности в питании, и некоторые представители этого рода филогенетически связаны с клостридиями. Наблюдалось их увеличение у пожилых волонтеров [12]. Увеличение эубактерий может иметь последствия для здоровья человека в связи с возможным увеличением потенциально вредных метаболитов в кишечнике в результате различных микробных трансформаций органических веществ [47-49]. Кроме того, инокулированный внутрибрюшинно материал из клеток *Eubacterium aerofaciens* вызывал артрит у крыс [8]. Если это может происходить в естественных условиях, то эти бактерии могут способствовать увеличению количества артритов у пожилых людей. Было доказано, что при старении в кишечнике происходит заметный рост факультативных анаэробов, особенно после лечения антибиотиками [12]. Некоторые исследования показали, что множество энтеробактерий, стрептококков, стафилококков и дрожжей были найдены в группе здоровых пожилых людей. Энтерококки, которые ранее не были выделены ни у одного здорового пожилого человека, были найдены в больших количествах у доноров, принимавших антибиотики [3].

В работах Тонкушиной Л.В. был проведен анализ микрофлоры кишечника у пожилых (60-74 года) и людей старческого возраста (75-89 лет), проживающих в крупном промышленном городе [4]. Было показано, что определенные роды бактерий встречаются с относительным постоянством у всех возрастных групп - это представители родов *Bifidobacterium*, *Lactobacterium*, *Escherichia*, *Enterococcus*. С возрастом возрастала частота высева бактерий родов *Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Proteus*, *Clostridium* и *Citrobacter*, а также грибов рода *Candida*, при этом с возрастом увеличивалось количество аэробов, уменьшалось количество лакто- и бифидобактерий. В биоценозе кишечника лиц пожилого возраста изменялись свойства бактерий рода *Escherichia*, значительно возрастала частота высева из фекалий гемолитических лактозонегативных штаммов, особенно это характерно было для лиц старческого возраста в отличие от пожилых и особенно лиц из группы сравнения, имеющих возраст 45-59 лет. При этом авторам показалось интересным отметить факт постоянного количественного соот-

ношения *E. coli* и *B. bifidum*, наблюдаемого у группы сравнения и измененного обратно пропорционально в группе пожилого и старческого возраста. При исследовании микрофлоры кишечника лиц с патологией пищеварения установлено, что частота микробиологических нарушений у больных была весьма значительна и варьировала от 78 % у лиц пожилого до 98% у лиц старческого возраста. Сопоставление микрофлоры кишечника лиц обследуемых групп показало, что при патологии органов пищеварения отмечались достоверное уменьшение облигатных представителей анаэробной флоры - бифидо- и лактобактерий и увеличение как обсемененности, так и частоты встречаемости условно-патогенных бактерий, слабо ферментирующих и гемолитических кишечных палочек и энтерококков. При этом наиболее часто диагностировали кандидозный, протейный и стафилококковый дисбактериоз. Менее часто в биоценозе встречались клебсиеллы, энтеробактерии, цитробактерии. В работах также были исследованы метаболические особенности некоторых представителей нормофлоры у лиц пожилого и старческого возраста в сравнении с группой контроля [4]. У людей по мере старения изменяется биологический профиль эшерихий за счет снижения метаболической активности. Достоверно было показано увеличение числа штаммов *E. coli*, обладающих декарбоксилазной активностью в фекалиях лиц старческого возраста. При этом средний уровень активности глутамат- и аргининдекарбоксилазы снижался, а лизиндекарбоксилазы повышался. Анализ полученных данных показал, что имелось достоверное повышение кислотности кишечного содержимого у людей старческого возраста, что создает условия для усиления декарбоксилазной активности микрофлоры. Повышение кислотности фекалий у людей может определяться содержанием органических кислот. Сравнение средних значений выявило более высокое содержание органических кислот в фекалиях людей старческого возраста по сравнению с группой 45-59 лет. Высокие цифры содержания органических кислот в фекалиях лиц среднего и старческого возраста указывали на выраженность процессов брожения в толстой кишке, что может влиять на поддержание воспалительных процессов в слизистой оболочке. Определение большого количества муцина и белка в фекалиях людей старческого возраста по сравнению с контрольными группами может быть объяснено тремя причинами: 1. Увеличением количества отторгающихся клеток кишечного эпителия, содержащих значительное количество гликопротеидов. 2. Повышенным процессом слизиобразования в ответ на изменение кислотности кишечного содержимого. 3. Изменением способности кишечной микрофлоры деградировать муцин. Причиной повышенного содержания органических кислот в фекалиях людей старческого возраста может быть наруше-

ние гидролиза и всасывания углеводов в тонкой кишке [4].

Изменение состава кишечной микрофлоры при старении человека констатируют в научных исследованиях последних лет не только при помощи классических микробиологических подходов, но и с помощью новых молекулярно-генетических методов исследования количества бактериальных генных копий в фекалиях при помощи *real-time PCR* или *FISH* анализа (*fluorescence in situ hybridization*) [30,31,45,46]. С развитием новых молекулярно-генетических технологий стало возможным идентифицировать многочисленные виды бактерий, колонизирующих различные биотопы тела у людей, не поддающиеся культивированию. Исследования последнего десятилетия, проведенные с использованием метагеномного подхода, показали, что у здоровых взрослых до 90% численного состава микрофлоры приходится на бактерии филумов *Firmicutes* и *Bacteroidetes* [65]. Филум *Firmicutes*, объединяющий в основном грамположительные строго анаэробные бактерии, представлен в микрофлоре преимущественно тремя классами: *Clostridia*, *Erysipelotrichia* и *Negativicutes*, а также классом *Bacilli*. Наиболее многочисленными представителями этого филума в составе микрофлоры являются роды *Faecalibacterium*, *Ruminococcus*, *Blautia*, *Dorea*, *Roseburia*, *Coprococcus*, *Clostridium* (класс *Clostridia*), *Turicibacter*, *Catenibacterium* (класс *Erysipelotrichia*), *Streptococcus*, *Lactobacillus*, *Enterococcus* (класс *Bacilli*), а также *Veillonella*, *Megamonas*, *Dialister* и *Phascolarctosbacterium* (класс *Negativicutes*). Филум *Bacteroidetes* – это группа анаэробных грамотрицательных бактерий, включающая три основных класса: *Bacteroidia*, *Flavobacteria* и *Sphingobacteria*. В микробиоценозе кишечника человека присутствует лишь класс *Bacteroidia*, представленный множеством родов, среди которых наиболее часто выявляемыми являются *Bacteroides*, *Prevotella*, *Barnesiella*, *Alistipes*, *Odoribacter* и *Parabacteroides*. Другие таксономические группы бактерий, присутствующие в составе микрофлоры здорового взрослого человека, включают филум *Actinobacteria* (роды *Bifidobacterium*, *Collinsella*), *Proteobacteria* (роды *Escherichia*, *Enterobacter*, *Pseudomonas*, *Desulfovibrio*) и некоторые другие филумы, формирующие минорный и переменный сегмент микрофлоры.

Молекулярно-генетические исследования показали, что в пожилом возрасте происходят количественные изменения, а именно отмечается уменьшение количества таких родов бактерий, как *Bifidobacterium*, *Bacteroides* и *Lactobacillus*, что полностью подтверждает более ранние исследования. Если в составе микрофлоры кишечника взрослого организма содержится 4–5 видов рода *Bifidobacterium*, то в пожилом возрасте встречается лишь один доминирующий вид этого рода: *Bifidobacterium adolescentis*, либо

Bifidobacterium angulatum и *Bifidobacterium longum* [23,29]. Одним из объяснений снижения представителей *Bifidobacterium* у пожилых людей является снижение их адгезии из-за изменения химического состава и структуры слизистой оболочки толстой кишки [15]. Кроме того, у детей и взрослых лиц отличается видовой состав бифидобактерий. Например, для детей более характерны виды *B. bifidum*, *B. infantis*, *B. Breve* и *B. parvulorum*, тогда как для взрослых – чаще всего четыре разных варианта *B. adolescentis* [5]. При этом исследование количества бактериальных генных копий в фекалиях не подтверждает снижения колонизации кишечника бифидобактериями у пожилых здоровых лиц [45]. Выявлено, что наблюдаемые с возрастом изменения приводят к низкому разнообразию и изменению соотношений бактерий на уровне видов рода *Bacteroides* [9,23]. С возрастом наблюдается увеличение количества факультативных анаэробов, что также подчеркивает различия кишечной микрофлоры у взрослого и пожилого организма [23,27,67]. Исследования показали, что микрофлора кишечника способствует экстракции дополнительной энергии путем бактериальной ферментации углеводов пищи до моносахаридов и короткоцепочечных жирных кислот [38]. У новорожденного ребенка короткоцепочечные жирные кислоты в толстой кишке практически отсутствуют. Их количество достигает «взрослых» значений только к 2 годам жизни [40], а уменьшение наблюдается у пожилых, что частично ассоциировано с низким потреблением пищевых волокон [20]. Mariat et al. провели сравнительную оценку соотношений бактерий *Firmicutes/Bacteroidetes* в трех возрастных группах людей. Было выявлено, что МК существенно различается у детей и взрослых, также у взрослых и пожилых [51]. С возрастом в толстом кишечнике увеличивается количество клостридий и энтеробактерий [30,46]. Энтеробактерии могут способствовать продукции токсинов и канцерогенов в процессе анаэробного обмена белка [46]. У пожилых лиц определяется также увеличение количества фузобактерий и эубактерий в фекалиях. Фузобактерии участвуют в разложении аминокислот и способствуют образованию аммиака и индоллов, тогда как эубактерии, метаболизируя желчные кислоты, также способствуют образованию токсических продуктов [53]. У пожилых лиц уменьшается также количество видов рода *Bacteroides* [41]. Эти бактерии отвечают за утилизацию углерода и переваривание полисахаридов в толстой кишке, изменения на уровне видов популяции *Bacteroides* могут нарушать метаболический профиль микрофлоры.

В работе Biagi E., Nylund L., Candela M. et al. [61] проводились исследования фекальной микрофлоры в трех возрастных группах здоровых волонтеров: взрослые (20–40 лет), пожилые люди (60–80 лет) и долгожители (старше 100 лет).

Уникальность этого сравнительного исследования заключалась во введении наряду с молодыми и пожилыми взрослыми группы долгожителей. Анализ микрофлоры, которая сосуществует с организмом более 100 лет, позволил выявить, что изменения в экосистеме кишечника, с точки зрения состава и разнообразия, не имеет линейной зависимости от возраста. Было показано, что разница в составе микрофлоры кишечника молодых взрослых и пожилых людей удивительно мала по сравнению с разницей в составе микрофлоры у долгожителей и пожилых людей. Микрофлора у долгожителей характеризовалась низким разнообразием видового состава. 93% микробиома составляли представители *Bacteroidetes* и *Firmicutes*. Тем не менее, по сравнению с более молодыми взрослыми, наблюдались изменения в соотношении подгрупп филума *Firmicutes* - уменьшение представителей *Clostridium* кластера XIVa, увеличение представительства *Bacilli* и изменением состава *Clostridium* кластера IV. Кроме того, микрофлора кишечника долгожителей обогащается представителями филума *Proteobacteria*, многие из которых представлены патогенными видами [56,57]. Они считаются незначительным компонентом экосистемы кишечника человека, но при некоторых обстоятельствах, например, воспаление, могут вызывать развитие различных патологий. В работе утверждается, что пороговый возраст, когда происходят значимые изменения микрофлоры желудочно-кишечного тракта, - 75-80 лет. При этом во всех возрастных группах представительство филума *Bacteroidetes* осталось неизменным во всех возрастных группах, что противоречит предварительно полученным данным как с использованием культуральных методов, так и с использованием технологии HiTChip [14]. Возможно, эти расхождения результатов связаны с демографическими и географическими различиями исследуемой популяции людей (география страны, особенности питания и т.д.). В работе также отмечается снижение представительства *Clostridium* кластера XIVa и перегруппировки состава *Clostridium* кластера IV у долгожителей по сравнению с пожилыми и молодыми взрослыми, что также подтверждается и результатами других работ [9,44,10]. В частности, у долгожителей наблюдались изменения в популяции бутират-продуцирующих бактерий, количество этих бактерий снижалось. Бутират является короткоцепочечной жирной кислотой и в основном производится в кишечнике представителями филума *Firmicutes*: *Clostridium* кластеров IV и XIVa [51,60], которые играют важную роль в экологии кишечника, поскольку бутират представляет собой основной источник энергии для энтероцитов и участвует в защите слизистой при воспалительных заболеваниях кишечника [7]. Они включали *Ruminococcus obeum*, *Roseburia intestinalis*, *E. ventriosum*, *E. rectale*, *E. hallii* (принадлежащие

к *Clostridium* кластер XIVa), *Papillibacter cinnamovorans* и *F. prausnitzii*. (принадлежащие к *Clostridium* кластер IV). В тоже время бутират-продуценты *Anaerotruncus colihominis* (*Clostridium* кластер IV) и *Eubacterium limosum* (*Clostridium* кластер XV) у долгожителей были увеличены. Авторы считают, что особый интерес представляют бактерии *F. prausnitzii*, количество которых снижается у долгожителей, поскольку для данного вида ранее показана противовоспалительная активность [19,37]. Еще одна особенность экосистемы кишечника долгожителей - это увеличение количества факультативных анаэробов, принадлежащие к *Fusobacterium*, *Bacillus*, *Staphylococcus*, *Corynebacterium*, *Micrococcaceae*, и многим представителям филума *Proteobacteria*. Такие оппортунистические виды, особенно энтеробактерии, процветают в среде воспаленного кишечника [50,66], и, как показано в большинстве работ, увеличиваются у людей пожилого возраста [67].

Авторы обнаружили значительное снижение количества бифидобактерий у долгожителей по сравнению с молодыми взрослыми, что коррелирует с более ранними работами [16, 67].

Таким образом, данные об изменениях состава микрофлоры кишечника с возрастом несколько противоречивы, что связано с использованием различных методов и возможно с различными факторами (страна, традиции питания, экологические факторы и т.д.), влияющими на экологию кишечной микробиоты. Причинами изменений микробиоценоза с возрастом могут быть физиологические инволютивные процессы: уменьшение желудочного кислотообразования, нарушение продукции и выделения желчи, панкреатических и кишечных ферментов, нарушение периодичности моторной деятельности пищеварительного канала и др. Изменения секреторной и моторной функций пищеварительного тракта ведут к изменению видового состава резидентной микрофлоры толстого кишечника и способствуют микробному заселению желудка и тонкой кишки. Кроме того, пожилые лица подвержены действию других факторов, способствующих изменениям состава микробиоты кишечника, - изменениям в режиме двигательной активности, питания, состава употребляемой пищи; наличие различных сопутствующих заболеваний; медикаментозному лечению сопутствующих заболеваний (прием нестероидных противовоспалительных препаратов и др.), лечение антибиотиками. Возрастное изменение микрофлоры ведет не только к нарушению процессов пищеварения в толстом кишечнике и к связанному с ним ухудшению утилизации энергетических субстратов, снижению всасывания витаминов и микроэлементов, но и к ослаблению эффективности колонизационной резистентности, развитию хронических воспалительных процессов в кишечной стенке, способствующих развитию различных патологических состояний: ожи-

рению, сахарному диабету, метаболическому синдрому, нейродегенеративным, аутоиммунным и другим заболеваниям. Нарушение состава кишечной микрофлоры, наряду с изменениями в функционировании лимфоидной ткани кишечника, может повышать риск возникновения у пожилых людей различных инфекций и онкологических заболеваний. Исследование состава микрофлоры желудочно-кишечного тракта, а также понимание того, как увеличивается процент пожилых людей в развитых странах, открывает новые возможности для разработок новых подходов профилактики и терапии дисбиотических нарушений с применением различных препаратов на основе полезных бактерий. Первые попытки обосновать пробиотические подходы были сделаны И.И. Мечниковым, который считал, что молочнокислые бактерии способствуют долголетию и улучшению здоровья. Он считал, что «кишечная аутоинтоксикация» и возникающие вследствие неё токсические вещества могут быть нейтрализованы с помощью замены проеулитических микробов, таких как клостридии, на полезные микроорганизмы. На основе кислomолочных продуктов, полученных после ферментации молока бактерией, которую он назвал «Болгарской палочкой», И.И. Мечников разработал специальную диету. Множество исследований, проведенных в выборках здоровых пожилых людей, показали перспективность использования пробиотиков, пребиотиков и синбиотиков с целью сохранения полезных бактерий в кишечнике человека в течение всей жизни [3, 4, 45].

Литература

1. Диетология. Руководство. 4-е изд. / Под редакцией Барановского А.Ю. - СПб. : Питер, 2013. - 1024 с.
2. Конев Ю.В. Дисбиоз в пожилом и старческом возрасте / Ю.В. Конев, Л.Б. Лазебник, Л.Г. Каган [и др.] // Клин. геронтология. - 2001. - № 9. - С. 7-12.
3. Паршиков И.А. Влияние старения на микрофлору кишечника / И.А. Паршиков, А.М. Полтавцев, Г.Ж. Осьмак // Молодой ученый. - 2013. - №11. - С. 201-204.
4. Тонкушина Л.В. Аутофлора кишечника у пожилых и людей старческого возраста, проживающих в крупном промышленном городе : автореф. дис. на соискание научной степени канд. мед. наук : спец. 03.00.07 «Микробиология» / Л.В. Тонкушина. - Волгоград, 2009. - 22 с.
5. Corr S.C. Bacteriocin production as a mechanism for the anti-infective activity of *Lactobacillus salivarius* UCC118 / S.C. Corr, Y. Li, C.U. Riedel [et al.] // Proceedings of the National Academy of Sciences. - 2007. - Vol. 104, № 18. - P. 7617-7621.
6. Bornside G.H. Stability of human fecal flora / G.H. Bornside // Am. J. Clin. Nutr. - 1978. - Vol. 31. - P. 5141-5144.
7. Thibault R. Butyrate utilization by the colonic mucosa in inflammatory bowel diseases: a transport deficiency / R. Thibault, F. Blachier, B. Darcy-Vrillon [et al.] // Inflamm Bowel Dis. - 2009. - Vol. 16. - P. 684-695.
8. Severijnen A.J. Cell wall fragments from major residents of the human intestinal flora induce chronic arthritis in rats / A.J. Severijnen, R. van Kleef, M.P. Hazenburg, J. van de Merwe // J. Reumatol. - 1989. - Vol. 16. - P. 1061-1068.
9. Bartosch S. Characterization of Bacterial Communities in Feces from Healthy Elderly Volunteers and Hospitalized Elderly Patients by Using Real-Time PCR and Effects of Antibiotic Treatment on the Fecal Microbiota / S. Bartosch, A. Fite, G.T. Macfarlane [et al.] // Applied and Environmental Microbiology. - 2004. - Vol. 70, № 6. - P. 3575-3581.
10. Zwieler J. Combined PCR-DGGE fingerprinting and quantitative-PCR indicates shifts in fecal population sizes and diversity of *Bacteroides*, *bifidobacteria* and *Clostridium* cluster IV in institutionalized elderly / J. Zwieler, K. Liszt, M. Handschur [et al.] // Experimen. Gerontol. - 2009. - Vol. 44. - P. 440-446.
11. Amaral F.A. Commensal microbiota is fundamental for the development of inflammatory pain / F.A. Amaral, D. Sachs, V.V. Costa [et al.] // Proc. Natl. Acad. Sci USA. - 2008. - Vol. 105, № 6. - P. 2193-2197.
12. Woodmansey E.J. Comparison of compositions and metabolic activities of fecal microbiotas in young adults and in antibiotic-treated and non-antibiotic treated elderly subjects / E.J. Woodmansey, M.T. McMurdo, C.T. Macfarlane [et al.] // Appl. Environ. Microbiol. - 2004. - Vol. 70. - P. 6113-6122.
13. Cummings J.H. The control and consequences of bacterial fermentation in the human colon / J.H. Cummings, G.T. Macfarlane // J. Appl. Bacteriol. - 1991. - Vol. 70. - P. 443-459.
14. Rajilic-Stojanovic M. Development an application of the human intestinal tract chip, a phylogenetic microarray: analysis of universally conserved phylotypes in the abundant microbiota of young and elderly adults / M. Rajilic-Stojanovic, HGHJ. Heilig, D. Molenaar [et al.] // Environ Microbiol. - 2009. - Режим доступа <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2784037/>
15. He F. Differences in Composition and Mucosal Adhesion of *Bifidobacteria* Isolated from Healthy Adults and Healthy Seniors / F. He, A.C. Ouwehand, E. Isolauri [et al.] // Current Microbiology. - 2014. - Vol. 43, № 5. - P. 351-354.
16. Mueller S. Differences in fecal microbiota in different European study populations in relation to age, gender, and country: a cross-sectional study / S. Mueller, K. Saunier, C. Hanisch [et al.] // Appl. Environ. Microbiol. - 2006. - Vol. 72. - P. 1027-1033.
17. Antunes L.C. Effect of antibiotic treatment on the intestinal metabolome / L.C. Antunes, J. Han, R.B. Ferreira [et al.] // Antimicrob Agents Chemother. - 2011. - Vol. 55, № 4. - P. 1494-1503.
18. Everard A. Diabetes, obesity and gut microbiota / A. Everard, P. D. Cani // Best Practice and Research: Clinical Gastroenterology. - 2013. - Vol. 27, № 1. - P. 73-83.
19. Sokol H. *Faecalibacterium prausnitzii* is an anti-inflammatory commensal bacterium identified by gut microbiota analysis of Crohn's disease patients / H. Sokol, B. Pigneur, L. Watterlot [et al.] // Proc. Natl. Acad. Sci USA. - 2008. - Vol. 105. - P. 16731-16736.
20. Laurin D. Fibre intake in elderly individuals with poor masticatory performance / D. Laurin, J. Brodeur, J. Bourdages [et al.] // J. Can. Dent. Assoc. - 1994. - Vol. 60, № 5. - P. 443-449.
21. Forsythe P. Gut microbes as modulators of the neuro-immuno-endocrine system / P. Forsythe // Pharma Nutrition. - 2013. - Vol. 1, № 4. - P. 115-122.
22. Franceschi C. Inflammaging as a major characteristic of old people: can it be prevented or cured? / C. Franceschi // Nutr. Rev. - 2007. - Vol. 65. - P. S173-S176.
23. Françoise Gavini C.C. Differences in the Distribution of *Bifidobacterial* and *Enterobacterial* Species in Human Faecal Microflora of Three Different (Children, Adults, Elderly) Age Groups / C.C. Françoise Gavini // Microbial Ecology in Health and Disease. - 2001. - Vol. 13, № 1. - P. 40-45.
24. Gibson G.R. Use of a three-stage continuous culture system to study the effect of mucin on dissimilatory sulfate reduction and methanogenesis by mixed populations of human gut bacteria / G.R. Gibson, J.H. Cummings, G.T. Macfarlane // Appl. Environ. Microbiol. - 1988. - Vol. 54. - P. 2750-2755.
25. Guigoz Y. The inflammatory status of old age can be nurtured from the intestinal environment / Y. Guigoz, J. Doré, J. Schiffrin // Curr. Op. Clin. Nutr. Metab. Care. - 2008. - Vol. 11. - P. 13-20.
26. Hamady M. Microbial community profiling for human microbiome projects: tools, techniques, and challenges / M. Hamady, R. Knight // Genome Research. - 2009. - Vol. 19, № 7. - P. 1141-1152.
27. Hébuterne X. Gut changes attributed to ageing: effects on intestinal microflora / X. Hébuterne // Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care. - 2003. - Vol. 6, № 1. - P. 49-54.
28. Hooper L.V. Bacterial contributions to mammalian gut development / L.V. Hooper // Trends Microbiol. - 2004. - Vol. 12. - P. 129-134.
29. Hopkins M.J. Changes in predominant bacterial populations in human faeces with age and with *Clostridium difficile* infection / M.J. Hopkins, G.T. Macfarlane // J. Med. Microbiol. - 2002. - Vol. 51. - P. 448-454.
30. Yatsunenko T. Human gut microbiome viewed across age and geography / T. Yatsunenko, F.E. Rey, M.J. Manary [et al.] // Nature. - 2012. - Vol. 486. - P. 222-227.
31. Blottière H.M. Human intestinal metagenomics: state of the art and future / H.M. Blottière, W.M. de Vos, S.D. Ehrlich [et al.] // Current Opinion in microbiology. - 2013. - Vol. 16, № 3. - P. 232-239.
32. Ljungberg B. Influence of ciprofloxacin on the colonic microflora in young and elderly volunteers: no impact of the altered drug absorption / B. Ljungberg, I. Nilsson-Ehle, C. Edlund [et al.] // Scand. J. Infect. Dis. - 1990. - Vol. 22. - P. 205-208.
33. Macfarlane G.T. Influence of retention time on degradation of pancreatic enzymes by human colonic bacteria grown in a 3-stage continuous culture system / G.T. Macfarlane, J.H. Cummings, S. Macfarlane [et al.] // J. Appl. Bacteriol. - 1989. - Vol. 67. - P. 520-527.
34. Geuking M.B. Intestinal bacterial colonization induces mutualistic regulatory T cell responses / M.B. Geuking, J. Cahenzli, M.A.E. Lawson [et al.] // Immunity. - 2011. - Vol. 34, № 5. - P. 794-806.

35. Kinross J. M. Gut microbiome-host interactions in health and disease / J.M. Kinross, A.W. Darzi, J.K. Nicholson // *Genome Medicine*. - 2011. - Vol. 3, № 3. - article 14.
36. Louis P. Diversity, metabolism and microbial ecology of butyrate-producing bacteria from the human large intestine / P. Louis, H.J. Flint // *FEMS Microbiol. Lett.* - 2009. - Vol. 294. - P. 1–8.
37. Sokol H. Low counts of *Faecalibacterium prausnitzii* in colitis microbiota / H. Sokol, P. Seksik, J.P. Furet [et al.] // *Inflamm bowel Dis.* - 2009. - Vol. 15. - P. 1183–1189.
38. Manco M. Gut Microbiota, Lipopolysaccharides and Innate Immunity in the Pathogenesis of Obesity and Cardiovascular Risk / M. Manco, L. Putignani, G.F. Bottazzo // *Endocrine Reviews*. - 2010. - Vol. 31, № 6. - P. 817–844.
39. Gill S.R. Metagenomic analysis of the human distal gut microbiome / S.R. Gill, M. Pop, R.T. De Boy [et al.] // *Science*. - 2006. - Vol. 312. - P. 1355–1359.
40. Midtvedt A. Production of Short Chain Fatty Acids by the Intestinal Microflora During the First 2 Years of Human Life / A. Midtvedt, T. Midtvedt // *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. - 1992. - Vol. 15, № 4. - P. 395–403.
41. Rosberg-Cody E. Mining the Microbiota of the Neonatal Gastrointestinal Tract for Conjugated Linoleic Acid-Producing Bifidobacteria / E. Rosberg-Cody, R.P. Ross, S. Hussey [et al.] // *Applied and Environmental Microbiology*. - 2004. - Vol. 70, № 8. - P. 4635–4641.
42. Mitsuoka T. Intestinal flora and aging / T. Mitsuoka // *Nutr. Rev.* - 1992. - Vol. 50. - P. 438–446.
43. Mitsuoka T. The fecal flora of man I. Communication: the composition of the fecal flora of ten healthy human volunteers with special reference to the *Bacteroides fragilis*-group and *Clostridium difficile* / T. Mitsuoka, K. Hayakawa // *Zentralbl. Bakteriol. Mikrobiol. Hyg.* - 1972. - Vol. 261. - P. 43–52.
44. Hayashi H. Molecular analysis of fecal microbiota in elderly individuals using 16S rDNA library and T-RFLP. / H. Hayashi, M. Sakamoto, M. Kitahara [et al.] // *Microbiol. Immunol.* - 2003. - Vol. 47. - P. 557–570.
45. Bienenstock J. New insights into probiotic mechanisms / J. Bienenstock, G. Gibson, T.R. Klaenhammer [et al.] // *Gut Microbes*. - 2014. - Vol. 4, № 2. - P. 94–100.
46. O'Toole P.W. Gut microbiota: Changes throughout the lifespan from infancy to elderly / P.W. O'Toole, M. J. Claesson // *International Dairy Journal*. - 2009. - Vol. 20, № 4. - P. 281–291.
47. Parshikov I.A. Microbial transformation of antimalarial terpenoids / I.A. Parshikov, A.I. Netrusov, J.B. Sutherland // *Biotech. Adv.* - 2012. - Vol. 30, № 6. - P. 1516–1523.
48. Parshikov I.A. Microbial transformation of azaarenes and potential uses in pharmaceutical synthesis. / I.A. Parshikov, A.I. Netrusov, J.B. Sutherland // *Appl. Microbiol. Biotechnol.* - 2012. - Vol. 95, № 4. - P. 871–879.
49. Parshikov I.A. Microbial transformations of antimicrobial quinolones and related drugs / I.A. Parshikov, J.B. Sutherland // *J. Ind. Microbiol. Biotechnol.* - 2012. - Vol. 39, № 12. - P. 1731–1740.
50. Pédrón T. Commensals, bacterial pathogens and intestinal inflammation: an intriguing ménage à trois / T. Pédrón, P. Sansonetti // *Cell Host & Microbes*. - 2008. - Vol. 3. - P. 344–347.
51. Barcenilla A. Phylogenetic relationships of butyrate-producing bacteria from human gut / A. Barcenilla, S.E. Pryde, J.C. Martin [et al.] // *Appl. Environ. Microbiol.* - 2000. - Vol. 66. - P. 1654–1661.
52. Lee Y.K. Proinflammatory T-cell responses to gut microbiota promote experimental autoimmune encephalomyelitis / Y.K. Lee, J.S. Menezes, Y. Umesaki [et al.] // *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. - 2011. - Vol. 108, № 1. - P. 4615–4622.
53. Quigley E. The motor response to intestinal resection: motor activity in the canine small intestine following distal resection / E. Quigley, J. Thompson // *Gastroenterology*. - 1993. - Vol. 105. - P. 791–798.
54. Reuter G. The *Lactobacillus* and *Bifidobacterium* microflora of the human intestine: composition and succession / G. Reuter // *Curr. Issues Intest. Microbiol.* - 2001. - Vol. 2, № 2. - P. 43–53.
55. Kamada N. Role of the gut microbiota in immunity and inflammatory disease / N. Kamada, S. Seo, G. Chen [et al.] // *Nature Reviews Immunology*. - 2013. - Vol. 13, № 5. - P. 321–335.
56. Round J.L. The gut microbiota shapes intestinal immune responses during health and disease / J.L. Round, S.K. Mazmanian // *Nat. Rev. Immunol.* - 2009. - Vol. 9. - P. 313–323.
57. Sansonetti P. Debugging how bacteria manipulate the immune response / P.J. Sansonetti, J.P. Di Santo // *Immunity*. - 2007. - Vol. 26. - P. 149–161.
58. Sansonetti P.J. Learning tolerance while fighting ignorance / P.J. Sansonetti, R. Medzhitov // *Cell*. - 2009. - Vol. 138. - P. 416–420.
59. Mariat D. The *Firmicutes/Bacteroidetes* ratio of the human microbiota changes with age / D. Mariat, O. Firmesse, F. Levenez [et al.] // *BMC Microbiol.* - 2009. - № 9. - P. 123.
60. Pryde S.E. The microbiology of butyrate formation in the human colon / S.E. Pryde, S.H. Duncan, G.L. Hold [et al.] // *FEMS Microbiol. Lett.* - 2002. - Vol. 217. - P. 133–139.
61. Biagi E. Through Ageing, and Beyond: Gut Microbiota and Inflammatory Status in Seniors and Centenarians / E. Biagi, L. Nylund, M. Candela [et al.] // *PLoS One*. - 2010. - Vol. 5, № 5. - P. 10667.
62. Tap J. Towards the human intestinal microbiota phylogenetic core / J. Tap, S. Mondot, F. Levenez [et al.] // *Environ Microbiol.* - 2009. - № 11. - P. 2574–2584.
63. Tremaroli V. Functional interactions between the gut microbiota and host metabolism / V. Tremaroli, F. Bäckhed // *Nature*. - 2012. - Vol. 489. - P. 242–249.
64. Turnbaugh P.J. The core gut microbiome, energy balance and obesity / P.J. Turnbaugh, J.I. Gordon // *The Journal of Physiology*. - 2009. - Vol. 587, № 17. - P. 4153–4158.
65. Sekelja M. Unveiling an abundant core microbiota in the human adult colon by a phylogroup-independent searching approach / M. Sekelja, I. Berget, T. Næs [et al.] // *The ISME Journal*. - 2010. - Vol. 5, № 3. - P. 519–531.
66. Weiffenbach J.M. Taste thresholds: quality specific variation with human aging / J.M. Weiffenbach, B.J. Baum, R. Burghauer // *J. Gerontol.* - 1982. - Vol. 37. - P. 372–377.
67. Woodmansey E.J. Intestinal bacteria and ageing / E.J. Woodmansey // *Journal of Applied Microbiology*. - 2007. - Vol. 102, № 5. - P. 1178–1186.

References

1. Dietologija. Rukovodstvo. 4-e izd. / Pod redakcijom Baranovskogo A.Ju. - SPb.: Piter, 2013. - 1024 s.
2. Konev Ju.V. Disbioz v pozhilom i starcheskom vozraste / Ju.V. Konev, L.B. Lazebnik, L.G. Kagan [i dr.] // *Klin. gerontologija*. - 2001. - № 9. - S. 7-12.
3. Parshikov I.A. Vlijanie starenija na mikrofloru kishechnika / I.A. Parshikov, A.M. Poltavcev, G.Zh. Os'mak // *Molodoy uchenyj*. - 2013. - №11. - S. 201-204.
4. Tonkushina L.V. Autoflora kishechnika u pozhilyh i ljudej starcheskogo vozrasta, prozhivajushih v krupnom promyshlennom gorode : avtoref. dis. na soiskanie nauchnoj stepeni kand. med. nauk : spec. 03.00.07 «Mikrobiologija» / L.V. Tonkushina. - Volgograd, 2009. - 22 s.
5. Corr S.C. Bacteriocin production as a mechanism for the anti-infective activity of *Lactobacillus salivarius* UCC118 / S.C. Corr, Y. Li, C.U. Riedel [et al.] // *Proceedings of the National Academy of Sciences*. - 2007. - Vol. 104, № 18. - P. 7617–7621.
6. Bornside G.H. Stability of human fecal flora / G.H. Bornside // *Am. J. Clin. Nutr.* - 1978. - Vol. 31. - P. 5141–5144.
7. Thibault R. Butyrate utilization by the colonic mucosa in inflammatory bowel diseases: a transport deficiency / R. Thibault, F. Blachier, B. Darcy-Vrillon [et al.] // *Inflamm Bowel Dis.* - 2009. - Vol. 16. - P. 684–695.
8. Severijnen A.J. Cell wall fragments from major residents of the human intestinal flora induce chronic arthritis in rats / A.J. Severijnen, R. van Kleef, M.P. Hazenburg, J. van de Merwe // *J. Rheumatol.* - 1989. - Vol. 16. - P. 1061–1068.
9. Bartosch S. Characterization of Bacterial Communities in Feces from Healthy Elderly Volunteers and Hospitalized Elderly Patients by Using Real-Time PCR and Effects of Antibiotic Treatment on the Fecal Microbiota / S. Bartosch, A. Fite, G.T. Macfarlane [et al.] // *Applied and Environmental Microbiology*. - 2004. - Vol. 70, № 6. - P. 3575–3581.
10. Zwieler J. Combined PCR-DGGE fingerprinting and quantitative-PCR indicates shifts in fecal population sizes and diversity of *Bacteroides*, *bifidobacteria* and *Clostridium* cluster IV in institutionalized elderly / J. Zwieler, K. Liszt, M. Handschur [et al.] // *Experimen. Gerontol.* - 2009. - Vol. 44. - P. 440–446.
11. Amaral F.A. Commensal microbiota is fundamental for the development of inflammatory pain / F.A. Amaral, D. Sachs, V.V. Costa [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci USA*. - 2008. - Vol. 105, № 6. - P. 2193–2197.
12. Woodmansey E.J. Comparison of compositions and metabolic activities of fecal microbiotas in young adults and in antibiotic-treated and non-antibiotic treated elderly subjects / E.J. Woodmansey, M.T. McMurdo, C.T. Macfarlane [et al.] // *Appl. Environ. Microbiol.* - 2004. - Vol. 70. - P. 6113–6122.
13. Cummings J.H. The control and consequences of bacterial fermentation in the human colon / J.H. Cummings, G.T. Macfarlane // *J. Appl. Bacteriol.* - 1991. - Vol. 70. - P. 443–459.
14. Rajilic-Stojanovic M. Development and application of the human intestinal tract chip, a phylogenetic microarray: analysis of universally conserved phylotypes in the abundant microbiota of young and elderly adults / M. Rajilic-Stojanovic, GHJ. Heilig, D. Molenaar [et al.] // *Environ Microbiol.* - 2009. - Rezhim dostupu <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2784037/>
15. He F. Differences in Composition and Mucosal Adhesion of Bifidobacteria Isolated from Healthy Adults and Healthy Seniors / F. He, A.C. Ouwehand, E. Isolauri [et al.] // *Current Microbiology*. - 2014. - Vol. 43, № 5. - P. 351–354.
16. Mueller S. Differences in fecal microbiota in different European study populations in relation to age, gender, and country: a cross-sectional study / S. Mueller, K. Saunier, C. Hanišch [et al.] // *Appl. Environ. Microbiol.* - 2006. - Vol. 72. - P. 1027–1033.

17. Antunes L.C. Effect of antibiotic treatment on the intestinal metabolome / L.C. Antunes, J. Han, R.B. Ferreira [et al.] // *Antimicrob Agents Chemother.* - 2011. - Vol. 55, № 4. - P. 1494–1503.
18. Everard A. Diabetes, obesity and gut microbiota / A. Everard, P. D. Cani // *Best Practice and Research: Clinical Gastroenterology.* - 2013. - Vol. 27, № 1. - P. 73–83.
19. Sokol H. Faecalibacterium prausnitzii is an anti-inflammatory commensal bacterium identified by gut microbiota analysis of Crohn's disease patients / H. Sokol, B. Pigneur, L. Watterlot [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci USA.* - 2008. - Vol. 105. - P. 16731–16736.
20. Laurin D. Fibre intake in elderly individuals with poor masticatory performance / D. Laurin, J. Brodeur, J. Bourdages [et al.] // *J. Can. Dent. Assoc.* - 1994. - Vol. 60, № 5. - P. 443–449.
21. Forsythe P. Gut microbes as modulators of the neuro-immuno-endocrine system / P. Forsythe // *Pharma Nutrition.* - 2013. - Vol. 1, № 4. - P. 115–122.
22. Franceschi C. Inflammaging as a major characteristic of old people: can it be prevented or cured? / C. Franceschi // *Nutr. Rev.* - 2007. - Vol. 65. - P. S173–S176.
23. Françoise Gavini C.C. Differences in the Distribution of the Bifidobacterial and Enterobacterial Species in Human Faecal Microflora of Three Different (Children, Adults, Elderly) Age Groups / C.C. Françoise Gavini // *Microbial Ecology in Health and Disease.* - 2001. - Vol. 13, № 1. - P. 40–45.
24. Gibson G.R. Use of a three-stage continuous culture system to study the effect of mucin on dissimilatory sulfate reduction and methanogenesis by mixed populations of human gut bacteria / G.R. Gibson, J.H. Cummings, G.T. Macfarlane // *Appl. Environ. Microbiol.* - 1988. - Vol. 54. - P. 2750–2755.
25. Guigoz Y. The inflammatory status of old age can be nurtured from the intestinal environment / Y. Guigoz, J. Doré, J. Schiffrin // *Curr. Opin. Nutr. Metab. Care.* - 2008. - Vol. 11. - P. 13–20.
26. Hamady M. Microbial community profiling for human microbiome projects: tools, techniques, and challenges / M. Hamady, R. Knight // *Genome Research.* - 2009. - Vol. 19, № 7. - P. 1141–1152.
27. Hébuterne X. Gut changes attributed to ageing: effects on intestinal microflora / X. Hébuterne // *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care.* - 2003. - Vol. 6, № 1. - P. 49–54.
28. Hooper L.V. Bacterial contributions to mammalian gut development / L.V. Hooper // *Trends Microbiol.* - 2004. - Vol. 12. - P. 129–134.
29. Hopkins M.J. Changes in predominant bacterial populations in human faeces with age and with *Clostridium difficile* infection / M.J. Hopkins, G.T. Macfarlane // *J. Med. Microbiol.* - 2002. - Vol. 51. - P. 448–454.
30. Yatsunenkov T. Human gut microbiome viewed across age and geography / T. Yatsunenkov, F.E. Rey, M.J. Manary [et al.] // *Nature.* - 2012. - Vol. 486. - P. 222–227.
31. Blottière H.M. Human intestinal metagenomics: state of the art and future / H.M. Blottière, W.M. de Vos, S.D. Ehrlich [et al.] // *Current Opinion in microbiology.* - 2013. - Vol. 16, № 3. - P. 232–239.
32. Ljungberg B. Influence of ciprofloxacin on the colonic microflora in young and elderly volunteers: no impact of the altered drug absorption / B. Ljungberg, I. Nilsson-Ehle, C. Edlund [et al.] // *Scand. J. Infect. Dis.* - 1990. - Vol. 22. - P. 205–208.
33. Macfarlane G.T. Influence of retention time on degradation of pancreatic enzymes by human colonic bacteria grown in a 3-stage continuous culture system / G.T. Macfarlane, J.H. Cummings, S. Macfarlane [et al.] // *J. Appl. Bacteriol.* - 1989. - Vol. 67. - P. 520–527.
34. Geuking M.B. Intestinal bacterial colonization induces mutualistic regulatory T cell responses / M.B. Geuking, J. Cahenzli, M.A.E. Lawson [et al.] // *Immunity.* - 2011. - Vol. 34, № 5. - P. 794–806.
35. Kinross J. M. Gut microbiome-host interactions in health and disease / J.M. Kinross, A.W. Darzi, J.K. Nicholson // *Genome Medicine.* - 2011. - Vol. 3, № 3. - article 14.
36. Louis P. Diversity, metabolism and microbial ecology of butyrate-producing bacteria from the human large intestine / P. Louis, H.J. Flint // *FEMS Microbiol. Lett.* - 2009. - Vol. 294. - P. 1–8.
37. Sokol H. Low counts of *Faecalibacterium prausnitzii* in colitis microbiota / H. Sokol, P. Seksik, J.P. Furet [et al.] // *Inflamm Bowel Dis.* - 2009. - Vol. 15. - P. 1183–1189.
38. Manco M. Gut Microbiota, Lipopolysaccharides and Innate Immunity in the Pathogenesis of Obesity and Cardiovascular Risk / M. Manco, L. Putignani, G.F. Bottazzo // *Endocrine Reviews.* - 2010. - Vol. 31, № 6. - P. 817–844.
39. Gill S.R. Metagenomic analysis of the human distal gut microbiome / S.R. Gill, M. Pop, R.T. De Boy [et al.] // *Science.* - 2006. - Vol. 312. - P. 1355–1359.
40. Midtvedt A. Production of Short Chain Fatty Acids by the Intestinal Microflora During the First 2 Years of Human Life / A. Midtvedt, T. Midtvedt // *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition.* - 1992. - Vol. 15, № 4. - P. 395–403.
41. Rosberg-Cody E. Mining the Microbiota of the Neonatal Gastrointestinal Tract for Conjugated Linoleic Acid-Producing Bifidobacteria / E. Rosberg-Cody, R.P. Ross, S. Hussey [et al.] // *Applied and Environmental Microbiology.* - 2004. - Vol. 70, № 8. - P. 4635–4641.
42. Mitsuoka T. Intestinal flora and aging / T. Mitsuoka // *Nutr. Rev.* - 1992. - Vol. 50. - P. 438–446.
43. Mitsuoka T. The fecal flora of man I. Communication: the composition of the fecal flora of ten healthy human volunteers with special reference to the *Bacteroides fragilis* - group and *Clostridium difficile* / T. Mitsuoka, K. Hayakawa // *Zentralbl. Bakteriologie. Mikrobiol. Hyg.* - 1972. - Vol. 261. - P. 43–52.
44. Hayashi H. Molecular analysis of fecal microbiota in elderly individuals using 16S rDNA library and T-RFLP. / H. Hayashi, M. Sakamoto, M. Kitahara [et al.] // *Microbiol. Immunol.* - 2003. - Vol. 47. - P. 557–570.
45. Bienenstock J. New insights into probiotic mechanisms / J. Bienenstock, G. Gibson, T.R. Klaenhammer [et al.] // *Gut Microbes.* - 2014. - Vol. 4, № 2. - P. 94–100.
46. O'Toole P.W. Gut microbiota: Changes throughout the lifespan from infancy to elderly / P.W. O'Toole, M. J. Claesson // *International Dairy Journal.* - 2009. - Vol. 20, № 4. - P. 281–291.
47. Parshikov I.A. Microbial transformation of antimicrobial terpenoids / I.A. Parshikov, A.I. Netrusov, J.B. Sutherland // *Biotech. Adv.* - 2012. - Vol. 30, № 6. - P. 1516–1523.
48. Parshikov I.A. Microbial transformation of azaarenes and potential uses in pharmaceutical synthesis. / I.A. Parshikov, A.I. Netrusov, J.B. Sutherland // *Appl. Microbiol. Biotechnol.* - 2012. - Vol. 95, № 4. - P. 871–879.
49. Parshikov I.A. Microbial transformations of antimicrobial quinolones and related drugs / I.A. Parshikov, J.B. Sutherland // *J. Ind. Microbiol. Biotechnol.* - 2012. - Vol. 39, № 12. - P. 1731–1740.
50. Pédrón T. Commensals, bacterial pathogens and intestinal inflammation: an intriguing ménage à trois / T. Pédrón, P. Sansonetti // *Cell Host & Microbes.* - 2008. - Vol. 3. - P. 344–347.
51. Barcenilla A. Phylogenetic relationships of butyrate-producing bacteria from human gut / A. Barcenilla, S.E. Pryde, J.C. Martín [et al.] // *Appl. Environ. Microbiol.* - 2000. - Vol. 66. - P. 1654–1661.
52. Lee Y.K. Proinflammatory T-cell responses to gut microbiota promote experimental autoimmune encephalomyelitis / Y.K. Lee, J.S. Menezes, Y. Umesaki [et al.] // *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America.* - 2011. - Vol. 108, № 1. - P. 4615–4622.
53. Quigley E. The motor response to intestinal resection: motor activity in the canine small intestine following distal resection / E. Quigley, J. Thompson // *Gastroenterology.* - 1993. - Vol. 105. - P. 791–798.
54. Reuter G. The *Lactobacillus* and *Bifidobacterium* microflora of the human intestine: composition and succession / G. Reuter // *Curr. Issues Intest. Microbiol.* - 2001. - Vol. 2, № 2. - P. 43–53.
55. Kamada N. Role of the gut microbiota in immunity and inflammatory disease / N. Kamada, S. Seo, G. Chen [et al.] // *Nature Reviews Immunology.* - 2013. - Vol. 13, № 5. - P. 321–335.
56. Round J.L. The gut microbiota shapes intestinal immune responses during health and disease / J.L. Round, S.K. Mazmanian // *Nat. Rev. Immunol.* - 2009. - Vol. 9. - P. 313–323.
57. Sansonetti P. Debugging how bacteria manipulate the immune response / P.J. Sansonetti, J.P. Di Santo // *Immunity.* - 2007. - Vol. 26. - P. 149–161.
58. Sansonetti P.J. Learning tolerance while fighting ignorance / P.J. Sansonetti, R. Medzhitov // *Cell.* - 2009. - Vol. 138. - P. 416–420.
59. Mariat D. The Firmicutes/Bacteroidetes ratio of the human microbiota changes with age / D. Mariat, O. Firmesse, F. Levenez [et al.] // *BMC Microbiol.* - 2009. - № 9. - P. 123.
60. Pryde S.E. The microbiology of butyrate formation in the human colon / S.E. Pryde, S.H. Duncan, G.L. Hold [et al.] // *FEMS Microbiol. Lett.* - 2002. - Vol. 217. - P. 133–139.
61. Biagi E. Through Ageing, and Beyond: Gut Microbiota and Inflammatory Status in Seniors and Centenarians / E. Biagi, L. Nylund, M. Candela [et al.] // *PLoS One.* - 2010. - Vol. 5, № 5. - P. 10667.
62. Tap J. Towards the human intestinal microbiota phylogenetic core / J. Tap, S. Mondot, F. Levenez [et al.] // *Environ Microbiol.* - 2009. - № 11. - P. 2574–2584.
63. Tremaroli V. Functional interactions between the gut microbiota and host metabolism / V. Tremaroli, F. Bäckhed // *Nature.* - 2012. - Vol. 489. - P. 242–249.
64. Turnbaugh P.J. The core gut microbiome, energy balance and obesity / P.J. Turnbaugh, J.I. Gordon // *The Journal of Physiology.* - 2009. - Vol. 587, № 17. - P. 4153–4158.
65. Sekelja M. Unveiling an abundant core microbiota in the human adult colon by a phylogroup-independent sequencing approach / M. Sekelja, I. Berget, T. Næs [et al.] // *The ISME Journal.* - 2010. - Vol. 5, № 3. - P. 519–531.
66. Weiffenbach J.M. Taste thresholds: quality specific variation with human aging / J.M. Weiffenbach, B.J. Baum, R. Burghauer // *J. Gerontol.* - 1982. - Vol. 37. - P. 372–377.
67. Woodmansey E.J. Intestinal bacteria and ageing / E.J. Woodmansey // *Journal of Applied Microbiology.* - 2007. - Vol. 102, № 5. - P. 1178–1186.

Реферат

ВПЛИВ ФІЗІОЛОГІЧНОГО СТАРІННЯ ОРГАНІЗМУ НА МІКРОФЛОРУ ШЛУНКОВО-КИШКОВОГО ТРАКТУ

Моложава О.С., Івахнюк Т.В., Макаренко О.М.

Ключові слова: мікрофлора кишківника, вікові зміни.

В огляді приводяться дані експериментальних досліджень якісного і кількісного складу мікрофлори кишківника людини при фізіологічному старінні організму. Мікрофлора кишківника слугує біомаркером інволютивних змін гомеостазу при старінні і в той же час сприяє розвитку різноманітних захворювань: запальних захворювань кишківника, цукрового діабету, метаболічного синдрому, ожиріння, захворювань печінки, пухлинних, аутоімунних і нейродегенеративних процесів. Дані про зміни складу мікрофлори кишківника з віком мають деякі протиріччя, що пов'язано з використанням різних методів дослідження та з різними факторами (країна, традиції харчування, екологічні фактори і т.д.), які впливають на екологію кишкової мікрофлори. Важливими і перспективними напрямками профілактики різних захворювань є підходи, що направлені на збереження корисних бактерій в кишківнику протягом всього життя.

Summery

INFLUENCE PHYSIOLOGICAL AGING ON GASTROINTESTINAL MICROFLORA (Review paper)

Molozhavaya O.S., Ivahnjuk T.V., Makarenko A.N.

Key words: intestinal microflora, age-related changes.

The review describes experimental researches of qualitative and quantitative composition of human intestinal microflora during physiological aging. Intestinal microflora is considered as a biomarker of involutive aging changes of homeostasis and, at the same time, contributes to the development of different diseases: inflammatory bowel diseases, diabetes mellitus, metabolic syndrome, obesity, hepatic diseases, cancer, autoimmune and neurodegenerative processes. The data on changes in the intestinal microflora with age are contradictory. It could be explained by using different research methods and influence of different factors on the intestinal microflora ecology (country, eating habits, environmental factors, etc.). Preserving beneficial bacteria in human intestine throughout life is promising and important approach in disease prevention.

УДК 616.314-007.5-089.23-085.462:547.1'128

Янішен І.В., Герман С.А.

**КЛІНІКО-ЛАБОРАТОРНЕ ОБҐРУНТУВАННЯ
ЗАСТОСУВАННЯ А-СИЛІКОНОВОГО МАТЕРІАЛУ ДЛЯ БЕЗКЛАМЕРНОЇ
ФІКСАЦІЇ ЗНІМНИХ ПРОТЕЗІВ ПРИ МЕЗІО-ДИСТАЛЬНОМУ НАХИЛІ ЗУБІВ**

Харківський національний медичний університет

Еволюція часткових знімних протезів пройшла довгий шлях до незчисленних проектів, які були провальними в стоматології. Переважна більшість з цих проектів не працюють для захисту або збереження опорних зубів і зміцнення навколишніх структур пародонту. Вони, зазвичай, не є зручними і естетичними. Отже, в даній ситуації повинні бути розглянуті інші варіанти, оскільки існує багато видів фіксації. Опрацьовані літературні джерела підкреслюють актуальність застосування А-силіконового матеріалу для безкламерної фіксації знімних протезів при мезіо-дистальному нахилі зубів, що потребує клініко-лабораторного обґрунтування щодо розробки та впровадження методики безкламерної фіксації знімних протезів, а також визначення клініко-економічної ефективності.

Ключові слова: ортопедична стоматологія, А-силіконовий матеріал, безкламерна фіксація, частковий знімний пластинковий протез.

Дана робота є фрагментом НДР «Діагностика та лікування захворювань органів та тканин щелепно-лицевої ділянки», № держ. реєстрації 0113U002274.

Метою даного дослідження було підвищення ефективності ортопедичного лікування пацієнтів з дефектами зубних рядів при мезіодистальному нахилі зубів за рахунок застосування А-силіконового матеріалу для безкламерної фіксації при виготовленні знімних конструкцій зубних протезів.

Поширеність стоматологічних хвороб, особливості їхнього перебігу, ефективність профілактики і лікування, а також рівень розвитку самої ортопедичної допомоги - це основні фактори, що зумовлюють потребу населення в ортопедичній стоматологічній допомозі. Причому помітний їх

тісний взаємозв'язок із демографічними, екологічними, кліматогеографічними особливостями того чи іншого регіону. Про це свідчать досить широкі варіації статистичних даних про потребу населення в цьому виді спеціалізованої допомоги в межах від 46 до 98% обстеженого дорослого населення, а рівень її задоволення по різних регіонах України становить 22-38% [1,2,3,4]

Розповсюдженість дефектів зубних рядів серед населення України сягає значних показників. Як свідчать дані наукової літератури [5,6,7], кількість таких пацієнтів від загальної чисельності населення України складає від 70% до 95%.

Особливу увагу привертають статистичні дослідження В.А. Лабунця, проведені в Одесі, Білій Церкві, Дніпропетровську, Тернополі, Чернівцях. За результатами цих досліджень, 90,68% населення цих регіонів потребують заміщення часткових дефектів зубних рядів [8]

У жителів м. Львова і Львівської області 71 % обстежених осіб мають часткову адентію зубних рядів, серед яких включені дефекти займають найбільшу частку (71,74+1,16%) у порівнянні з кінцевими дефектами, які становлять 28,26+1,16%. Аналізуючи структуру включених дефектів залежно від кількості відсутніх зубів, виявлено, що найчисленнішою (82,77+1,15%) була група включених дефектів зубних рядів, зумовлених відсутністю лише одного зуба. Дослідження показали, що 67,87+1,21% дефектів зубних рядів у пацієнтів з адентією не були відновлені жодними ортопедичними конструкціями [9,10].

Канада, США, Фінляндія, Швеція, Великобританія, Японія, Таїланд, Австралія і Китай визначили норми повної втрати зубів у межах від 6% до 57% у дорослих старше 65 років [11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18]

У населення Ірану поширеність адентії коливається від 0,3% у віці від 3 до 5 років, а також до 70,7% у дорослих людей старше 65 років [19].

Населення світу продовжує старіти, особливо в країнах з високим рівнем доходу. Проте, менш розвинені країни стикаються з особливо гострими проблемами через стрімке зростання чисельності населення похилого віку. Зростання тривалості життя призводить до збільшення ризику для зубів, що залишилися в порожнині рота, а також збільшення втрачених зубів від карієсу і захворювань пародонту. Наявність природних зубів – індикатор стану здоров'я людини. Адентія, як правило, має негативний вплив на здоров'я порожнини рота, а також часто є показником хронічних захворювань, таких як рак у травному тракті, серцево-судинних захворювань, а також поганого стану харчування, у тому числі через обмеження у виборі їжі [20]

Необхідно також зауважити, що часткова відсутність зубів може бути причиною розвитку вторинних зубощелепних деформацій та призводити до зниження висоти прикусу [21]

У жувальному циклі контакт з зубами є дуже важливим. Рухи нижньої щелепи при жуванні вважаються одними з найскладніших і унікальних, що виконуються в організмі людини. Вони є звичними та запрограмованими нервовою системою, але можуть змінюватись при втраті зубів. Щелепи, на відміну від будь-яких інших кісток в організмі людини, підвішені між двома майже симетричними суглобами, які дзеркально відображають один одного. Наявність зубів має великий вплив на м'язову активність під час жування і ковтання [22, 23].

В процесі жування їжа руйнується на маленькі частинки, це дуже складний і організований

комплекс нервово-м'язової і травної діяльності. Метою жування є розчавити, розтерти, змішати зі слиною їжу так, щоб її можна було транспортувати по травному тракту [24].

Зниження показників жувальної ефективності - один з основних факторів, що визначають необхідність проведення лікувальних заходів, спрямованих на відновлення функції жування. З іншого боку, оцінка жувальної ефективності може і повинна служити об'єктивним методом контролю якості проведеного терапевтичного, ортодонтичного та ортопедичного лікування [25].

Традиційні методи діагностики включають збір об'єктивних і суб'єктивних даних, візуальний огляд, виготовлення гіпсової моделі і побудову воскової репродукції. Останнім часом популярним є метод комп'ютерного планування ортопедичного лікування пацієнтів [26, 27].

Комп'ютерна томографія є ключовим інструментом для успішного планування стоматологічного лікування. Цей метод дозволяє побачити тверді тканини в трьохмірному аспекті, на відміну від традиційної ортопантограми, яка дає двомірне зображення. Метод комп'ютерної 3-Д діагностики широко використовується при денціальній імплантації [28]

Протезування ставить за мету не тільки відновлення естетики, але й функції жування, анатомічної цілісності, нормалізацію діяльності жувальних м'язів і скронево-нижньощелепного суглоба, зберігання наявного зубного ряду і запобігання подальшій його руйнації. Сучасна стоматологія пропонує безліч варіантів для досягнення цієї мети. Для відновлення зубного ряду можуть бути застосовані знімні або незнімні конструкції або протези, що опираються на імпланти. На даний момент стоматологічна імплантація стає все більш поширеним методом лікування, в той час як використання часткових знімних протезів стає менш популярним. Але, з другого боку, є багато факторів, які є обмеженнями до використання методу імплантації. Серед яких: якість кісткової тканини, куріння, наявність системних захворювань, вік пацієнта, а також економічні умови. У зв'язку з цим важливість знімного протезування неможливо заперечувати [29, 30]

Стоматологи різних країн встановлюють більше 700 тисяч зубних імплантів на рік, хоча вони не завжди є методом вибору. Правильно спроектовані і виготовлені знімні зубні протези можуть бути естетичними і успішними для пацієнта [31, 32]

Однією з актуальних проблем для практикуючих лікарів є швидка заміна відсутніх передніх зубів. Найбільш ефективною заміною, в більшості випадків, є частковий знімний протез [33]

Еволюція часткових знімних протезів пройшла довгий шлях, що веде до незчисленних проектів, які були провальними в стоматології. Переважна більшість з цих проектів не працюють для захисту або збереження опорних зубів і зміцнен-

ня навколишніх структур пародонту. Вони, зазвичай, не є зручними і естетичними. Часткові знімні зубні протези є, можливо, найбільш недооціненими і, в деяких випадках, неправильно спроектованими. Класично, часткові зубні протези вважаються останньою інстанцією по відновленню зубного ряду. Стоматологи часто ухиляються від їх виготовлення через відсутність довіри зі сторони пацієнтів [34]. З іншої сторони, часткові знімні протези є найпростішим, найдешевшим і донині найбільш часто вживаним методом лікування втрачених зубів. Приблизно 30% усього населення Великобританії користуються частковими знімними протезами. Однак, зростає мотивація до застосування незнімних протезів пацієнтами похилого віку, та зростає популярність протезів, що опираються на імпланти. А це є більш ефективною та довготривалою альтернативою для пацієнтів з частковою втратою зубів. Тим не менш, соціально-економічні фактори наводять на думку, що широкое використання часткових знімних протезів збережеться в найближчому майбутньому. Цей факт, разом з очевидними популяційними тенденціями, дозволяє припустити, що необхідність в часткових знімних пластинкових протезах в розвинених країнах навряд чи зменшиться і, ймовірно, збережеться відносно стабільною [35].

Головними чинниками щодо виготовлення саме знімних конструкцій були і залишаються великі дефекти зубних рядів та кінцеві дистальні необмежені дефекти [4].

Частковими знімними протезами проводять лікування часткової адентії, для класифікації якої було запропоновано більше 40 варіантів. Найбільш поширеною є класифікація Кеннеді, який виділив 4 класи дефектів зубних рядів. До першого класу належать зубні ряди з двобічними кінцевими дефектами, до другого — зубні ряди з однією бічною кінцевою дефектами, до третього — зубні ряди із включеними дефектами в бічних відділах, до четвертого — зубні ряди із включеними дефектами у фронтальному відділі. Цю класифікацію зазвичай використовують з правилами Апплігате [36].

Фіксація часткових знімних протезів є однією із найважливіших проблем сучасної ортопедичної стоматології. Протезування при малій кількості залишених зубів є досить складним завданням, яке визначається клінічними умовами порожнини рота. В більшості випадків ці зуби мають подовжену позаальвеолярну частину. У зв'язку з цим їх пародонт перебуває в несприятливих умовах при розподілі жувальних сил, які припадають на коронку, тому зростає небезпека функціонального перенавантаження зубів [37].

Частковий знімний зубний протез може повністю утримуватися за рахунок зубів або утриму-

ватися за рахунок двох опорних зубів і тканин залишкового гребеня. Базис часткового знімного зубного протеза отримує підтримку від зубів на кожному кінці дефекту зубного ряду і від беззубої області [38].

Слизова оболонка порожнини рота уразлива до прямої травми від компонентів часткового знімного протеза з кламерною фіксацією, особливо від жорстких металевих частин, які розташовані дуже близько до ясневого краю. Жорсткі фіксатори, як і будь-які прямі фіксатори, повинні задовольняти шість біомеханічних вимог: утримання, стійкість, підтримку, оточення, пасивність і зворотно-поступальний рух [39].

На сьогоднішній день розрізняють декілька типів опорно-утримуючих кламерів фірми «Neu». Опорно-утримуючі кламери 1-го типу схожі на класичний жорсткий кламер Аккера, який має оклюзійну накладку і два опорно-утримуючі плеча (вестибулярне і оральне). Опорно-утримуючий кламер 2-го типу (кламера Роуча) має оклюзійну накладку і два Т-подібних утримуючих плеча, з'єднаних з тілом подовженою основою. Т-подібні плечі цього опорно-утримуючого кламера відрізняються підвищеною еластичністю. Опорно-утримуючий кламер 3-го типу є комбінацією перших двох типів кламерів. Опорно-утримуючий кламер 4-го типу — кламер задньої чи зворотної дії — представляє собою напівкруговий кламер, який починається опорним плечем на оральній чи вестибулярній поверхні, переходить в мезіально розміщену оклюзійну накладку та закінчується опорно-утримуючим плечем на вестибулярній чи оральній поверхні. Цей кламер відзначається непоганими стабілізуючими та утримуючими властивостями. Опорно-утримуючий кламер 5-го типу — це круговий одноплечий кламер, який використовується на поодинокі стоячі моляри. Крім п'яти типів кламерів системи Нея також використовують: кламер Бонвіля; кламер Рейхельмана; багатоланковий кламер [40].

В останні роки в ортопедичній стоматології значно зріс інтерес до телескопічної системи фіксації. Найбільш відомі три різних системи подвійних коронок, які використовуються для утримання частково знімного протезу, що відрізняються за механізмами ретенції. Перша система — це телескопічні коронки з двома паралельними поверхнями, де ретенція утворюється шляхом тертя. До другої системи відносять телескопічні коронки конусної форми, тертя в яких виникає тільки при повному накладенні, коли починає діяти так званий «розклинюючий ефект». Покращуючи фіксацію протеза, телескопічні коронки, з одного боку збільшують тиск на пародонт опорних зубів, а з іншого — передають навантаження більш фізіологічно [41].

Замкові кріплення (атачмени) — це механічні

пристрої, що призначені для фіксації і стабілізації зубних протезів. Кожен атакмен складається з двох основних частин: патриці (зовнішньої) і матриці (внутрішньої) Основною функцією цієї системи є з'єднання зубного протезу з зубами, що залишилися, коренями чи імплантатами.[42]

Балкові кріплення мають схожі властивості з замковими системами. В основному вони використовуються при протезуванні з малою кількістю зубів, при включених дефектах зубного ряду. Суть балкового кріплення полягає в тому, що опорні зуби покривають коронками. До них припаюють штангу (балку) із чотиригранною, овальною, каплеподібною чи круглою в перерізі проволокою. Завдяки балці зуби об'єднуються в блок, що робить їх більш стійкими [43].

Одним з очевидних обмежень ЧСПП, особливо в заміні фронтальних зубів є непривабливий вигляд металевих кламмерів. Традиційна кламерна фіксація використовувалася протягом багатьох років і довела свою здатність утримувати частковий знімний пластинковий протез на місці. Тим не менше, використання традиційного кламера в якості фіксатора може мати естетичний недолік, особливо коли розміщення знаходиться в фронтальному відділі. Отже, в даній ситуації повинні бути розглянуті інші варіанти, оскільки існує багато видів фіксації у вигляді інтракорональної і екстракорональної систем [44].

Для того щоб забезпечити єдиний шлях введення для часткового протеза, деякі осьові поверхні абатменту повинні бути підготовлені таким чином, щоб вони були паралельні напрямляючим площинам протеза. Ці паралельні поверхні необхідні для кламерної фіксації часткових знімних протезів. Для цього здорові зуби препарують в межах емалі з проксимальної сторони. Утримання досягається шляхом гнучкого кінчика утримуючого кламера, проникаючого в піднутрення культи зуба [45].

Препарування інтактних зубів обумовлено необхідністю створення місця для розташування конструктивних елементів протезів (металевого каркасу, керамічного облицювання, елементів замкових кріплень) в межах штучної коронки задля досягнення естетичного вигляду відновленого зубного ряду. Відомо також, що тривалість функціонування незнімних протезів у ротовій порожнині у середньому не перевищує 8 – 10 років, що свідчить про необхідність їх заміни протягом життя пацієнта декілька разів. Додаткове препарування зубів при кожній заміні протезів часто обумовлює виникнення ланцюга ускладнень, які завершуються видаленням опорних зубів та збільшенням величини дефектів зубних рядів [46].

Функціональне навантаження в часткових знімних протезах розподіляється на ті тканини, які контактують з елементами протезу. Якщо

протез утримується на природніх зубах, тоді навантаження лягає на волокна періодонта. Беручи до уваги орієнтацію цих волокон, слід розуміти, що сили навантаження розподіляються по великій площі. У випадку, коли функціональне навантаження лягає тільки на слизову оболонку і альвеолярний відросток, навантаження розподіляється по непризначених для цього зонах і не виключає розвитку запальних процесів, а також резорбції кістки [47].

При трансверзальних рухах частина жувального навантаження через кламер розподіляється на пародонт опорних зубів в несприятливому для нього напрямку, спричиняючи деструктивні та атрофічні процеси. Під частинами кламера може розвиватися карієс, особливо якщо пацієнт не дотримується гігієнічних вимог по догляду за протезами і опорними зубами [48].

Термін придатності часткових знімних протезів в середньому складає від 3 до 5 років [49].

Повні та часткові акрилові знімні протези можуть почати балансувати. Це може бути пов'язано з резорбцією альвеолярного гребеня, зносом та пошкодженням базису протеза. В такому випадку слід провести перебазування або ремонт зламанної області. Коли лікар зтикається з невідповідністю протеза протезному ложу, існує два основних варіанти корекції для перебазування: жорсткий або м'який. Вибір відповідного матеріалу ґрунтується на різних умовах, таких як стан альвеолярного гребеня, наявність зубів, імплантів, металевих або акрилових базису [50].

Коли традиційні зубні протези викликають дискомфорт, а також у випадку, який не може бути вирішений за допомогою перебазування, можуть бути використані м'які зубні протези [51].

Розвиток гнучких часткових знімних протезів дозволив стоматологам переосмислити можливості лікування часткової адентії та переглянути металеву кламерну фіксацію зубних протезів, яка створювалась виключно з функціональними цілями. Ці протези виготовляють без метилметакрилату, недоліками якого вважаються часті переломи та тріщини, недостатня стабілізація протезу. Гнучкі часткові знімні зубні протези мають кламерне кріплення з базису протеза. Кламери в таких протезах можуть бути різними: кільцевими, напівкільцевими та безперервними [52].

Гнучкі протези можна поділити на термопластичні ацеталеві, термопластичні полікарбонатні, термопластичні акрилові і термопластичні нейлонові [53].

Варто відзначити, що повні протези, виготовлені з нейлону, не є гнучкими, так як вони занадто товсті, щоб відобразити цю якість. Гнучкі протези, як правило, не використовуються для довготривалого протезування [54,55].

З введенням в стоматологію А-силіконових

відбиткових матеріалів якість відбитків значно покращилась і стала винятковою [56].

Також, є дослідження щодо застосування А-силіконового матеріалу в якості сілера для пломбування кореневих каналів [57].

Пружні м'які підкладки для протезів були розроблені з метою удосконалення поверхні повних знімних протезів і для того, щоб допомогти уникнути травмування тканин [58].

Причинами травмування тканин протезного ложа часто бувають: бруксизм, атрофія чи резорбція залишкового гребню, тонка слизова оболонка, вроджені дефекти тканин ротової порожнини [59,60].

М'які підкладки можуть допомогти рівномірно розподілити різкі навантаження, які переносяться на м'які тканини під час жування, і позбавити слизову оболонку високого механічного навантаження. В останній час м'які підкладки використовують при тимчасових протезах після імплантації [61].

Існують два типи силіконових м'яких підкладок: пластифіковані поліакрилатні та силіконові [62]. Силіконові м'які підкладки, як правило, мають скомпрометовану міцність зчеплення з базисом протеза до і під час функції. За своїм складом вони схожі на відбиткові матеріали [63].

Мікротріщини між базисом протеза та м'якою підкладкою можуть створювати нерівності, шорсткості, які діють як скриті місця, де накопичуються мікроорганізми, в основному *S. Albicans*. Ця бактерія може спричинити стоматит та прискорити знос і старіння протезу [64]. Обробка поверхні базису протеза органічними розчинниками суттєво збільшує міцність на розрив між базисом та підкладкою [65]. Найвищі показники міцності на розрив серед м'яких підкладок та найменші показники бактеріальної забрудненості були зафіксовані в групі А-силіконових матеріалів [66]. Незважаючи на встановлену клінічну ефективність м'яких підкладок, їх використання було обмежено через несприятливі ефекти в ротовій порожнині, а саме механічні та експлуатаційні характеристики. Також, до кінця не вирішено питання про колонізацію *S. Albicans* [67]. Хоча довговічність підкладок було підтверджено в клінічних умовах, з часом м'які підкладки мають тенденцію до знебарвлення, зміни кольору, а також наявності запаху, особливо серед курців [68]. Наявні чистячі засоби не вирішують цих проблем в повній мірі і можуть змінити механічні властивості [69].

Було проведено декілька досліджень щодо використання м'яких силіконових підкладок. Цілих 93% пацієнтів, що беруть участь у клінічному дослідженні, проведеному Шмідтом та ін. протягом шести років [70] повідомили, що протези з м'якими накладками були більш зручними, ніж жорсткі акрилові протези. Використання

м'яких підкладок характеризується значно кращими показниками відновлення мови і здатності жувати, значно зменшуються почуття болю і болючості при носінні протезів. Протез краще утримується і стабілізується, збільшується психологічний комфорт і кількість разів одягання зубних протезів, значно збільшується максимальна оклюзійна сила [71,72]. Однак інші дослідження не підтвердили цей висновок [73].

Чималу роль у здійсненні раціонального протезування відіграють знання технології виготовлення протезів і володіння практичними навичками проведення клінічних маніпуляцій [74].

Нові перспективи відкривають 3-Д технології виготовлення часткових знімних протезів за допомогою моделювання та 3-Д друку прототипу протеза. Відбиток сканується за допомогою сканера та імпортується в цифровий формат. За допомогою програмного забезпечення обробляються дані та видаляються небажані піднутрення. В результаті, шар за шаром, виходить доволі чітка конструкція протеза. Слід зазначити, що вартість часткового знімного протеза, отриманого 3-Д способом, приблизно однакова з вартістю протеза, отриманого звичайним способом [75].

В літературі зустрічається техніка виготовлення безкламерних знімних протезів, фіксація яких відбувається за допомогою магнітів з самарію-кобальту, які вбудовані в абатменти протеза з однієї сторони, та в зуби, що залишились - з іншої. Дослідження показали, що багато клітин та тканин організмів є чутливими до магнітного поля в залежності від характеру, тривалості експозиції та інтенсивності [76]

Король М.Д. і співавтори висловлюють думку, що необхідне проведення наукових розробок із застосуванням самарій-кобальтових магнітів для фіксації знімних і незнімних конструкцій зубних протезів. Новітні технології розкриті досить поверхнево і викликають низку запитань щодо показань і протипоказань до застосування магнітів, послідовності клініко-лабораторних етапів виготовлення, наближених і віддалених результатів протезування [77]

Провівши огляд літератури, можна зробити висновок, що опрацьовані літературні джерела підкреслюють актуальність застосування А-силіконового матеріалу для безкламерної фіксації знімних протезів при мезіо-дистальному нахилі зубів, що потребує клініко-лабораторного обґрунтування щодо розробки та впровадження методики безкламерної фіксації знімних протезів з використанням А-силіконового матеріалу, а також визначення клініко-економічної ефективності.

Література

1. Орда О. М. Стоматологічна допомога в Україні / [О. М. Орда, М. В. Голубчиков, О. В. Павленко та ін.]. – К. : Полімед, 2007. – 30 с.

2. Князевич В. М. Стоматологічна допомога в Україні / [В. М. Князевич, М. В. Голубчиков, О. В. Павленко та ін.]. – К. : Полімед, 2009. – 43 с.
3. Соколова І. Деякі питання поширеності та структури дефектів зубних рядів у населення України / І. І. Соколова, С. І. Герман, С. А. Герман // Український стоматологічний альманах. – № 6. – 2013. – С. 116-119.
4. Козак Р. В. Порівняльна характеристика різних методів протезування при дистально необмежених дефектах зубних рядів (огляд літератури) / Р. В. Козак, Д. М. Король, Д. Д. Кіндій // Вісник проблем біології і медицини. – 2015. – Вип. 2(2). – С. 114-117.
5. Дорубець А. Д. Поширеність дефектів зубних рядів та потреба у відновленні їх безперервності / А. Д. Дорубець, М. Д. Король, Л. С. Коробейников // Український стоматологічний альманах. – 2007. – № 1. – С. 55-57.
6. Павленко М. О. Клініко-експериментальне обґрунтування застосування засобів профілактики атрофії альвеолярних відростків при заміщенні дефектів зубних рядів ортопедичними конструкціями : автореф. дис. на здобуття наукового ступеня канд. мед. наук : спец. 14.01.22 «Стоматологія» / М. О. Павленко. – Київ, 2010. – 20 с.
7. Кабаков В. В. Стоматологічна допомога в Україні. Довідник МОЗ України та Інституту стоматології НМАПО ім. П.Л. Шупика / [В. В. Кабаков, О. В. Аніщенко, О. В. Павленко та ін.]. – Київ, 2011. – 86 с.
8. Лабунец В. А. Основы научного планирования и организации ортопедической стоматологической помощи на современном этапе её развития / В. А. Лабунец. – Одеса, 2006. – 428 с.
9. Заблоцький Я. В. Поширеність та структура дефектів зубних рядів у населення м. Львова та Львівської області / Я. В. Заблоцький, Н. М. Дидик // Вісник стоматології. – 2005. – № 4. – С. 77-87.
10. Заблоцький Я. В. Потреба та показання до заміщення ключених дефектів зубних рядів незнімними протезами з опорою на імплантати залежно від стану зубів, які їх обмежують / Я. В. Заблоцький // Матеріали II укр. міжнар. конгр. «Стоматологічна імплантологія. Остеоінтеграція». – К., 2006. – С. 165-167.
11. Mojon P. The impact of falling rates of edentulism / P. Mojon, J. Thomason, A. Walls // Int. J. Prosthodont. – 2006. – № 17. – P. 434-40.
12. Petersen P. E. Improving the oral health of older people: the approach of the WHO Global Oral Health Programme / P. E. Petersen, T. Yamamoto // Community Dent Oral Epidemiol. – 2006. – № 33. – P. 81-92.
13. Osterberg T. Trends and prognoses of dental status in the Swedish population: analysis based on interviews in 1975 to 1997 by Statistics Sweden / T. Osterberg, G. Carlsson, V. Sundh // Acta Odontol. Scand. – 2007. – № 58. – P. 177-182.
14. Steele J. Total tooth loss in the United Kingdom in 1998 and implications for the future / J. Steele, E. Treasure, N. Pitts // Br. Dent. J. – 2008. – № 189. – P. 598-603.
15. Ikebe K. Dental status and satisfaction with oral function in a sample of community-dwelling elderly people in Japan / K. Ikebe, T. Nokubi, R. L. Ettinger // Spec. Care Dentist. – 2010. – Vol. 22. – P. 33-40.
16. Lin H. C. Tooth loss, occluding pairs, and prosthetic status of Chinese adults / H. C. Lin, E. F. Corbet, H. G. Zhang // J. Dent Res. – 2011. – № 80. – P. 1491-1495.
17. Baelum V. Determinants of dental status and caries among adults in southern Thailand / V. Baelum, S. Pongpaisal // Acta Odontol. Scand. – 2012. – № 60. – P. 80-86.
18. Adams C. Edentulism and associated factors in people 60 years and over from, rural and remote Western Australia / C. Adams, L.M. Slack-Smith, A. Larson, M. J. O'Grady // Aust. Dent J. – 2013. – № 48. – P. 10-14.
19. Khazaei S. Edentulism and Tooth Loss in Iran: SEPAHAN Systematic Review No. 6 / S. Khazaei, M. Firouzei, S. Sadeghpour // International Journal of Preventive Medicine, Special Issue. – 2012. – P. 42-47.
20. Medina-solis C. E. National survey on edentulism and its geographic distribution, among Mexicans 18 years of age and older // Journal of Oral Rehabilitation. – 2008. – № 35. – P. 237-244.
21. Мунтян Л. М. Частота виникнення, поширеність вторинної часткових адентій та зубощелепних деформацій у осіб молодого віку / Л. М. Мунтян, А. М. Юр // Український стоматологічний альманах. – 2010. – № 5. – С. 25-26.
22. Neeman H. Analysis of jaw movements and masticatory muscle activity / H. Neeman, W. McCall, O. Pledi, B. Bishop // Comput. Methods Programs. – Biomed 1990. – № 31. – P. 19-32.
23. Soboleva U. The masticatory system – an overview / U. Soboleva // Stomatologija, Baltic Dental and Maxillofacial Journal. – 2005. – № 7. – P. 77-80.
24. Nagao M. The effects of aging on mastication / M. Nagao // Nutr Rev. – 1992. – № 50. – P. 434-437.
25. Dick J. Swallowing threshold parameters of subjects with complete dentures and overdentures / J. Dick, F. Anneke, H. Nico // Open Journal of Stomatology, Nijmegen. – 2011. – № 1. – P. 69-74.
26. Abduo J. Trends in Computer-Aided Manufacturing in Prosthodontics: A Review of the Available Streams / J. Abduo // International Journal of Dentistry. – 2014. – № 1. – P. 15.
27. Kan J. Computer-guided immediate provisionalization of anterior multiple adjacent implants: surgical and prosthodontic rationale / J. Kan, K. Oyama // Pract. Proced. Aesthet. Dent. – 2006. – № 18(10). – P. 147-152.
28. Tishler M. Interactive Computerized Tomography For Dental Implants: Treatment Planning From The Prosthetic Bid Result / M. Tishler // Dentistry today. – 2006. – № 23. – P. 92-93.
29. Awang R.A.R. Spring loaded plunger attachment for retention of removable partial denture: a case report / R. A. R. Awang, E. M. Arief, A. Hassan // Archives of Orofacial Sciences. – 2008. – № 3 (1). – P. 32-35.
30. Palmer R. Implants in Clinical Dentistry / R. M. Palmer, B. J. Smith, L. C. Howe. – London : Martin Dunitz Ltd, 2011. – 218 p.
31. Konstantinova D. Investigations of the masticatory function of patients with different types of prosthetic constructions // International Journal of Pharmaceutical and Medical Research. – 2014. – № 2. – P. 4.
32. Byron R. J. Rotational path removable partial denture: An esthetic alternative / R. J. Byron, R. Q. Frazer, M. C. Herren // Featured in General Dentistry. – 2007. – № 1. – P. 245-250.
33. Welker W. A. Claspless chrome-cobalt transitional removable partial dentures / A. W. Welker, D. C. Kramer // The Journal of the American Dental Association. – 2016. – № 96. – P. 814-818.
34. Seltzer N. Predictable Removable Partial Dentures Using Proper Design and Rest Preparations / N. Seltzer // Dentistry Today. – 2007. – № 122. – P. 124-127.
35. Jepsen N. Removable Partial Dentures / N. Jepsen // Quintessence Publishing Co, Inc; 1 edition. – 2005. – P. 10-13.
36. Patel J. Y. Assessment of Partially Edentulous Patients Based on Kennedy's Classification and its Relation with Gender Predilection / J. Y. Patel, M. Y. Vohra, J. M. Hussain // Int. J. Sci. Stud. – 2014. – № 2 (6). – P. 32-36.
37. Тлустенко В. П. Особенности ортопедического лечения больных с малым количеством зубов / В. П. Тлустенко, М. И. Садыков - Изд-во Ас Гард, Самара. – 2010. – 144 с.
38. Car A. B. McCracken's Removable partial prosthodontics / A. B. Carr, D. T. Brown. – Canada : Mosby, 2011. – 423 p.
39. Alikhasi M. Rotational path removable partial denture: A literature review / M. Alikhasi, A. Monzavi, F. Gramipahan, M. Eghlima // The Journal of Indian Prosthodontic Society. – 2007. – № 7. – P. 143-146.
40. Новиков В. М. Современные принципы конструирования цельнолитых кламеров (обзор литературы) / В.М. Новиков, О.Е. Лымарь // Вісник проблем біології медицини. – 2012. - Вип.1 (91). – С. 38-44.
41. Леонтович И. А. Применение съёмных протезов с телескопической и полутелескопической фиксацией / И. А. Леонтович // Український стоматологічний альманах. – 2012. – № 5. – С. 145-146.
42. Семененко І. П. Особливості протезування дистально необмежених дефектів зубного ряду з вираженою піддатливістю слизової оболонки частковими знімними протезами з замковим кріпленням / І. П. Семененко, В. В. Рубаненко, І. Т. Мирошніченко // Український стоматологічний журнал. – 2006. – Т. 3, № 1. – С. 55-56.
43. Струк В. І. Особливості протезування кінцевих дефектів зубних рядів / В. І. Струк, М. Д. Король // Український стоматологічний журнал. – 2007. – № 1. – С. 66-70.
44. Jenkins G. Precision Attachments: A Link to Successful Restorative Treatment / Jenkins. – London : Quintessence Publishing, 1999. – 144 p.
45. Loney R. W. Removable Partial Dentures / R. W. Loney. - Dalhousie University press, 2011. – 108 p.
46. Hickel R. Longevity of restorations in posterior teeth and reasons for failure / R. Hickel, J. Manhart // J. Adhes. Dent. – 2011. – Vol. 3, № 1. – P. 45-64.
47. Davenport J. C. A colour atlas of removable partial dentures / J. C. Davenport, R. M. Basker. – London : Mosby, 2008. – 193 p.
48. Панчоха В. П. Алгоритм планування кламерної фіксації часткових знімних протезів / В. П. Панчоха, В. Г. Помойницький, Н. В. Алексеєнко, М. П. Цісар // Сучасні технології профілактики та лікування в стоматології: Матеріали II (IX) з'їзду асоціації стоматологів України. - К. : Книга плюс, 2004. - С. 437-438.
49. Hussain A. I. Lifetime of Complete Dentures / A. I. Hussain // Iraq Academic Scientific Journal. – 2007. – № 17. – P. 12.
50. Shuman I. The Hard and Soft Chairside Denture Reline / I. Shuman // Dentaleconomics. – 2014. – № 7. – P. 69-73.
51. Shammur S. Flexible dentures – an alternate for rigid dentures? / S. Shammur, K. Jagadeesh // Journal of Dental Sciences and Research. – 2011. – № 1. – P. 74-79.
52. Kaplan P. Flexible Partial Denture Variations: The Use of Circumferential, Combination, and Continuous Clasp Designs / P. Kaplan // Dentistry Today. – 2012. – № 31 (10). – P. 138-141.
53. Jacob J. Flexural strength of heat polymerized poly methyl methacrylate denture resin reinforced with glass, aramid, or nylon

fibers / J. Jacob, A. Shivaputrapa // J. Prosthet. Dent. – 2001. – № 86. – P. 424-427.

54. Kohli S. Polyamides in Dentistry / S. Kohli, S. Bhatia // International Journal of Scientific Study. – 2013. – № 1. – P. 20-25.

55. Takabayashi Y. Characteristics of denture thermoplastic resins for non-metal clasp dentures / Y. Takabayashi // Dent Mater. J. – 2010. – № 29. – P. 353.

56. Graig R.G. Review of dental impression materials / R.G. Graig // Adv. Dent Res. – 2008. – № 2 (1). – P. 51-64.

57. Barbizam J. Effectiveness of a silicon-based root canal sealer for filling of simulated lateral canals / J. Barbizam, M. Souza, D.Cecchin, J. Dabbel // Braz. Dent. J. – 2007. – № 1 (18). – P. 20-23.

58. Fujii K. Effect of photo irradiation on hardness of soft lining materials for denture base / K.Fujii, H. Arikawa, T. Kanie, N. Shinohara, K. Inoue // J. Oral Rehabil. – 2012. – № 29 (8). – P. 744-748.

59. León B. L. Water sorption, solubility, and tensile bond strength of resilient denture lining materials polymerized by different methods after thermal cycling / B. L. León, A. A. Cury, R. C. Garcia // J. Prosthet. Dent. – 2005. – № 93. – P. 282-287.

60. Akin H. Investigation of bonding properties of denture bases to silicone-based soft denture liner immersed in isobutyl methacrylate and 2-hydroxyethyl methacrylate / H. Akin, F. Tugut, F. Mutaf, U. Guney // J. Adv. Prosthodont. – 2014. – № 6. – P. 121-125.

61. Botega D. M. Effects of thermocycling on the tensile bond strength of three permanent soft denture liners / D. M. Botega, J. L. Sanchez, M. F. Mesquita, G. E. Henriques, R. L. Consani // J. Prosthodont. – 2008. – № 17. – P. 550-554.

62. Braden M. Water absorption and water solubility of soft lining materials for acrylic dentures / M. Braden, P. S. Wright // J. Dent Res. – 1983. – № 62. – P. 764-768.

63. Hayakawa I. A new polyisoprene-based light-curing denture soft lining material / I. Hayakawa, E. S. Keh, M. Morizawa, G. Muraoka, S. Hirano // J. Dent. – 2003. – № 31. – P. 269-274.

64. Faot F. Efficacy of Citric Acid Denture Cleanser on the Candida Albicans Biofilm Formed on Poly(Methyl Methacrylate) / F. Faot, Y. W. Cavalcanti, M. M. Bertolini, L. de Rezende Pint // BMC Oral Health. – 2014. – № 14 (77). – P. 6-12.

65. Jacob M. Comparative evaluation of tensile bond strength of a polyvinyl acetate-based resilient liner following various denture base surface pre-treatment methods and immersion in artificial salivary medium: An in vitro study / M. Jacob, D. Philip, M. Hanraj // Contemporary Clinical Dentistry. – 2012. – № 3. – P. 298.

66. Bertolini M. Candida albicans biofilms and MMA surface treatment influence the adhesion of soft denture liners to PMMA resin / M. Bertolini, Y. Cavalcanti, D. Bodrin, W. Silva // Braz. Oral Res. (São Paulo). – 2014. – № 28 (1). – P. 11-16.

67. Chladek G. Long-Term Soft Denture Lining Materials / G. Chladek, J. Żmudzki, J. Kasperski // Materials. – 2014. – № 7. – P. 5816-5842.

68. Wright P. S. Observations on long-term use of a soft-lining material for mandibular complete dentures / P. S. Wright // J. Prosthet. Dent. – 1994. – № 72. – P. 385-392.

69. Braden M. Soft lining materials — A review / M. Braden, P. S. Wright, S. Parker // Eur. J. Prosthodont. Restor. Dent. – 2006. – № 3. – P. 163-174.

70. Schmidt W. F. A six-year retrospective study of Molloplast-B-lined dentures. Part I: Patient response / W. F. Schmidt, D. E. Smith // J. Prosthet. Dent. – 1983. – № 50. – P. 308-313.

71. Kimoto S. Clinical effects of acrylic resilient denture liners applied to mandibular complete dentures on the alveolar ridge / S. Kimoto, K. Kimoto, A. Gunji [et al.] // J. Oral Rehabil. – 2007. – № 34. – P. 862-869.

72. Pisani M. X. Oral health related quality of life of edentulous patients after denture relining with a silicone-based soft liner / M. X. Pisani, A. Malheiros-Segundo, K. L. Balbino [et al.] // Gerodontology. – 2011. – № 29. – P. 474-480.

73. Murata H. Dynamic viscoelasticity of soft liners and masticatory function / H. Murata, N. Taguchi, T. Hamada [et al.] // J. Dent. Res. – 2002. – № 81. – P. 123-128.

74. Зубопротезна техніка / [М. М. Рожко, В. П. Неспрядько, І. В. Поліщук та ін.]. – Київ : Книга-плюс, 2006. – 544 с.

75. Hussein L. Novel 3D Modeling Technique of Removable Partial Denture Framework Manufactured by 3D Printing Technology / L. Hussein, M. Hussein // International Journal of Advanced Research. – 2014. – № 9. – P. 686-694.

76. Скубій І. В. Використання самарій-кобальтових магнітів у знімному та незнімному зубному протезуванні. Огляд літератури (огляд літератури) / І. В. Скубій // Український стоматологічний альманах. – 2012. – № 3. – С. 50-53.

77. Король М. Д. Застосування самарій-кобальтових магнітів у знімному та незнімному зубному протезуванні. Огляд літератури / М. Д. Король, Д. М. Король, Н. В. Головок [та ін.] // Новини стоматології. – 2008. – № 1 (54). – С. 53-55.

References

- Orda O. M. Stomatologichna dopomoga v Ukraïni / [O. M. Orda, M. V. Golubchikov, O. V. Pavlenko ta in.]. – K. : Polimed, 2007. – 20 s.
- Knjazevich V. M. Stomatologichna dopomoga v Ukraïni / [V. M. Knjazevich, M. V. Golubchikov, O. V. Pavlenko ta in.]. – K. : Polimed, 2009. – 43 s.
- Sokolova I. I. Dejaki pitannya poshirenosti ta strukturi defektiv zubnih rjadiv u naselelnnja Ukraïni / I. I. Sokolova, S. I. German, S. A. German // Ukraïns'kij stomatologichnij al'manah. – № 6. – 2013. – S. 116 -119.
- Kozak R. V. Porivnja'l'na harakteristika riznih metodiv protezuvannja pri distal'no neobmezhenih defektah zubnih rjadiv (ogljad literatury) / R. V. Kozak, D. M. Korol', D. D. Kindij // Visnik problem biologii i medicini. – 2015. – Vip. 2(2). – S.114-117.
- Dorubec' A. D. Poshirenist' defektiv zubnih rjadiv ta potreba u vidnovlenni ih bezperervnosti / A. D. Dorubec', M. D. Korol', L. S. Korobejnikov // Ukraïns'kij stomatologichnij al'manah. – 2007. – № 1. – S.55-57.
- Pavlenko M. O. Kliniko-eksperimental'ne obr'untuvannja zastosuvannja zasobiv profilaktiki atrofiï al'veoljarnih vidrostkiv pri zamishhenni defektiv zubnih rjadiv ortopedichnimi konstrukcijami : avtoref. dis. na zdobuttja naukovogo stupenja kand. med. nauk : spec. 14.01.22 «Stomatologija» / M. O. Pavlenko. – Kiv, 2010. – 20 s.
- Kabakov V. V. Stomatologichna dopomoga v Ukraïni. Dovidnik MOZ Ukraïni ta Institutu stomatologii NMAPO im. P.L. Shupika / [V. V. Kabakov, O. V. Anishhenko, O. V. Pavlenko ta in.]. – Kiv, 2011. – 86 s.
- Labunec V. A. Osnovy nauchnogo planirovanija i organizacii ortopedicheskoi stomatologicheskoi pomoshhi na sovremennom jetape ejo razvitija / V. A. Labunec. – Odesa, 2006. – 428 s.
- Zablok'kij Ja. V. Poshirenist' ta struktura defektiv zubnih rjadiv u naselelnnja m. L'vova ta L'vivs'koï oblasti / Ja. V. Zablok'kij, N. M. Didik // Visnik stomatologii. – 2005. – № 4. – С.77-87.
- Zablok'kij Ja. V. Potreba ta pokazannja do zamishhennja vkljuchenih defektiv zubnih rjadiv neznimnimi protezami z oporoju na implantati zalezno vid stanu zubiv, jaki ih obmezhuju't / Ja. V. Zablok'kij // Materiali II ukr. mizhnar. kongr. «Stomatologichna implantologija. Osteointegracija». – K., 2006. – S. 165-167.
- Mojon P. The impact of falling rates of edentulism / P. Mojon, J. Thomason, A. Walls // Int. J. Prosthodont. – 2006. – № 17. – P. 434-40.
- Petersen P. E. Improving the oral health of older people: the approach of the WHO Global Oral Health Programme / P. E. Petersen, T. Yamamoto // Community Dent Oral Epidemiol. – 2006. – № 33. – P. 81-92.
- Osterberg T. Trends and prognoses of dental status in the Swedish population: analysis based on interviews in 1975 to 1997 by Statistics Sweden / T. Osterberg, G. Carlsson, V. Sundh // Acta Odontol. Scand. – 2007. – № 58. – P. 177-182.
- Steele J. Total tooth loss in the United Kingdom in 1998 and implications for the future / J. Steele, E. Treasure, N. Pitts // Br. Dent. J. – 2008. – № 189. – R. 598-603.
- Ikebe K. Dental status and satisfaction with oral function in a sample of community-dwelling elderly people in Japan / K. Ikebe, T. Nokubi, R. L. Ettinger // Spec. Care Dentist. – 2010. – Vol. 12. – P. 33-40.
- Lin H. C. Tooth loss, occluding pairs, and prosthetic status of Chinese adults / H. C. Lin, E. F. Corbet, H. G. Zhang // J. Dent Res. – 2011. – № 80. – P. 1491-1495.
- Baelum V. Determinants of dental status and caries among adults in southern Thailand / V. Baelum, S. Pongpaisal // Acta Odontol. Scand. – 2012. – № 60. – P. 80-86.
- Adams C. Edentulism and associated factors in people 60 years and over from, rural and remote Western Australia / C. Adams, L.M. Slack-Smith, A. Larson, M. J. O'Grady // Aust. Dent J. – 2013. – № 48. – P. 10-14.
- Khazaei S. Edentulism and Tooth Loss in Iran: SEPAHAN Systematic Review No. 6 / S. Khazaei, M. Firouzei, S. Sadehpour // International Journal of Preventive Medicine, Special Issue. – 2012. – P. 42-47.
- Medina-solis C. E. National survey on edentulism and its geographic distribution, among Mexicans 18 years of age and older // Journal of Oral Rehabilitation. – 2008. – № 35. – P. 237-244.
- Muntjan L. M. Chastota viniknennja, poshirenist' vtorinnii chastkovih adentij ta zuboshhelepnih deformacij u osib mladogo viku / L. M. Muntjan, A. M. Jur // Ukraïns'kij stomatologichnij al'manah. – 2010. – № 5. – S. 25-26.
- Neeman H. Analysis of jaw movements and masticatory muscle activity / H. Neeman, W. McCall, O. Pledi, B.Bishop // Comput. Methods Programs. – Biomed 1990. – № 31. – P. 19-32.
- Soboleva U. The masticatory system – an overview / U. Soboleva // Stomatologija, Baltic Dental and Maxillofacial Journal. – 2005. – № 7. – P. 77-80.
- Nagao M. The effects of aging on mastication / M. Nagao // Nutr Rev. – 1992. – № 50. – P. 434-437.

25. Dick J. Swallowing threshold parameters of subjects with complete dentures and overdentures / J. Dick, F. Anneke, H. Nico // *Open Journal of Stomatology*. Nijmegen. – 2011. – № 1. – P. 69-74.
26. Abduo J. Trends in Computer-Aided Manufacturing in Prosthodontics: A Review of the Available Streams / J. Abduo // *International Journal of Dentistry*. – 2014. – № 1. – P. 15.
27. Kan J. Computer-guided immediate provisionalization of anterior multiple adjacent implants: surgical and prosthodontic rationale / J. Kan, K. Oyama // *Pract. Proced. Aesthet. Dent.* – 2006. – № 18(10). – P. 147-152.
28. Tishler M. Interactive Computerized Tomography For Dental Implants: Treatment Planning From The Prosthetic Bid Result / M. Tishler // *Dentistry today*. – 2006. – № 23. – P. 92-93.
29. Awang R.A.R. Spring loaded plunger attachment for retention of removable partial denture: a case report / R. A. R. Awang, E. M. Anief, A. Hassan // *Archives of Orofacial Sciences*. – 2008. – № 3(1). – P. 32-35.
30. Palmer R. *Implants in Clinical Dentistry* / R. M. Palmer, B. J. Smith, L.C. Howe. – London : Martin Dunitz Ltd, 2011. – 218 p.
31. Konstantinova D. Investigations of the masticatory function of patients with different types of prosthetic constructions // *International Journal of Pharmaceutical and Medical Research*. – 2014. – № 2. – P. 4.
32. Byron R. J. Rotational path removable partial denture: An esthetic alternative / R. J. Byron, R. Q. Frazer, M. C. Herren // *Featured in General Dentistry*. – 2007. – № 1. – P. 245-250
33. Welker W. A. Claspless chrome-cobalt transitional removable partial dentures / A. W. Welker, D. C. Kramer // *The Journal of the American Dental Association*. – 2016. – № 96. – P. 814-818
34. Seltzer N. Predictable Removable Partial Dentures Using Proper Design and Rest Preparations / N. Seltzer // *Dentistry Today*. – 2007. – № 122. – P. 124-127.
35. Jenson N. *Removable Partial Dentures* / N. Jenson // *Quintessence Publishing Co, Inc*; 1 edition. – 2005. – P. 10-13.
36. Patel J. Y. Assessment of Partially Edentulous Patients Based on Kennedy's Classification and its Relation with Gender Predilection / J. Y. Patel, M. Y. Vohra, J. M. Hussain // *Int. J. Sci. Stud.* – 2014. – № 2(6). – P. 32-36.
37. Tlustenko V. P. Osobennosti ortopedicheskogo lechenija bol'nyh s malym kolichestvom zubov / V. P. Tlustenko, M. I. Sadykov - Izd-vo As Gard, Samara. – 2010. – 144 s.
38. Carr A. B. *McCracken's Removable partial prosthodontics* / A. B. Carr, D. T. Brown. – Canada : Mosby, 2011. – 423 p.
39. Alikhasi M. Rotational path removable partial denture: A literature review / M. Alikhasi, A. Monzavi, F. Gramipannah, M. Eghlima // *The Journal of Indian Prosthodontic Society*. – 2007. – № 7. – P. 143-146.
40. Novikov V. M. Sovremennye principy konstruirovaniya cel'noityh klamerov (obzor literatury) / V.M. Novikov, O.E. Lymar' // *Visnik problem biologii medicini*. – 2012. - Vip.1(91). – S. 38-44.
41. Leontovich I. A. Primenenie s'emnyh protezov s teleskopicheskoy i poluteleskopicheskoy fiksaciej / I. A. Leontovich // *Ukraïns'kij stomatologichnij al'manah*. – 2012. – № 5. – S. 145-146.
42. Semenenko I. P. Osoblivist' protezuвання distal'no neobmezenih defektiv zubnogo rjadu z virazhenju pidatlivistju slizivoj obolonki chastkovimi znimnimi protezami z zamkovim kriplennjam / I. P. Semenenko, V. V. Rubanenko, I. T. Miroshnichenko // *Ukraïns'kij stomatologichnij zhurnal*. – 2006. – T. 3, № 1. – S. 55-56.
43. Struk V. I. Osoblivosti protezuвання kincevih defektiv zubnih rjadiv / V. I. Struk, M. D. Korol' // *Ukraïns'kij stomatologichnij zhurnal*. – 2007. – № 1. – S. 66-70.
44. Jenkins G. *Precision Attachments: A Link to Successful Restorative Treatment* / Jenkins. – London : Quintessence Publishing, 1999. – 144 p.
45. Loney R. W. *Removable Partial Dentures* / R. W. Loney. - Dalhousie University press, 2011. – 108 p.
46. Hickel R. Longevity of restorations in posterior teeth and reasons for failure / R. Hickel, J. Manhart // *J. Adhes. Dent.* – 2011. – Vol. 3, № 1. – P. 45-64.
47. Davenport J. C. *A colour atlas of removable partial dentures* / J. C. Davenport, R. M. Basker. – London : Mosby, 2008. – 193 p.
48. Panchoha V. P. Algoritm planuvannya kparamoi fiksacii chastkovih znimnih proteziv / V. P. Panchoha, V. G. Pomojnic'kij, N. V. Alekseenko, M. P. Cisar // *Suchasni tehnologii profilaktiki ta likuvannya v stomatologii: Materiali II (IX) z'izdu asociacii stomatologiv Ukraïni*. - K. : Kniga pljus, 2004. - S. 437-438.
49. Hussain A. I. Lifetime of Complete Dentures / A. I. Hussain // *Iraq Academic Scientific Journal*. – 2007. – № 17. – P. 12.
50. Shuman I. The Hard and Soft Chairside Denture Reline / I. Shuman // *Dentaleconomics*. – 2014. – № 7. – P. 69-73.
51. Shamnur S. Flexible dentures – an alternate for rigid dentures? / S. Shamnur, K. Jagadeesh // *Journal of Dental Sciences and Research*. – 2011. – № 1. – P. 74-79.
52. Kaplan P. Flexible Partial Denture Variations: The Use of Circumferential, Combination, and Continuous Clasp Designs / P. Kaplan // *Dentistry Today*. – 2012. – № 31(10). – P. 138-141.
53. Jacob J. Flexural strength of heat polymerized polymethyl methacrylate denture resin reinforced with glass, aramid, or nylon fibers / J. Jacob, A. Shivaputrapa // *J. Prosthet. Dent.* – 2001. – № 86. – P. 424-427.
54. Kohli S. Polyamides in Dentistry / S. Kohli, S. Bhatia // *International Journal of Scientific Study*. – 2013. – № 1. – P. 20-25.
55. Takabayashi Y. Characteristics of denture thermoplastic resins for non-metal clasp dentures / Y. Takabayashi // *Dent Mater. J.* – 2010. – № 29. – P. 353.
56. Graig R.G. Review of dental impression materials / R.G. Graig // *Adv. Dent Res.* – 2008. – № 2(1). – P. 51-64.
57. Barbizam J. Effectiveness of a silicon-based root canal sealer for filling of simulated lateral canals / J. Barbizam, M. Souza, D.Cecchin, J. Dabbel // *Braz. Dent. J.* – 2007. – № 1(18). – P. 20-23.
58. Fujii K. Effect of photo irradiation on hardness of soft lining materials for denture base / K.Fujii, H. Arikawa, T. Kanie, N. Shinohara, K. Inoue // *J. Oral Rehabil.* – 2012. – № 29(8). – P. 744-748.
59. León B. L. Water sorption, solubility, and tensile bond strength of resilient denture lining materials polymerized by different methods after thermal cycling / B. L. León, A. A. Cury, R. C. Garcia // *J. Prosthet. Dent.* – 2005. – № 93. – P. 282-287.
60. Akin H. Investigation of bonding properties of denture bases to silicone-based soft denture liner immersed in isobutyl methacrylate and 2-hydroxyethyl methacrylate / H. Akin, F. Tugut, F. Mutaf, U. Guneş // *J. Adv. Prosthodont.* – 2014. – № 6. – P. 121-125.
61. Botega D. M. Effects of thermocycling on the tensile bond strength of three permanent soft denture liners / D. M. Botega, J. L. Sanchez, M. F. Mesquita, G. E. Henriques, R. L. Consani // *J. Prosthodont.* – 2008. – № 17. – P. 550-554.
62. Braden M. Water absorption and water solubility of soft lining materials for acrylic dentures / M. Braden, P. S. Wright // *J. Dent Res.* – 1983. – № 62. – P. 764-768.
63. Hayakawa I. A new polyisoprene-based light-curing denture soft lining material / I. Hayakawa, E. S. Keh, M. Morizawa, G. Muraoka, S. Hirano // *J. Dent.* – 2003. – № 31. – P. 269-274.
64. Faot F. Efficacy of Citric Acid Denture Cleanser on the Candida Albicans Biofilm Formed on Poly(Methyl Methacrylate) / F. Faot, Y. W. Cavalcanti, M. M. Bertolini, L. de Rezende Pint // *BMC Oral Health*. – 2014. – № 14(77). – P. 6-12.
65. Jacob M. Comparative evaluation of tensile bond strength of a polyvinyl acetate-based resilient liner following various denture base surface pre-treatment methods and immersion in artificial salivary medium: An in vitro study / M. Jacob, D. Philip, M. Hanraj // *Contemporary Clinical Dentistry*. – 2012. – № 3. – P. 298.
66. Bertolini M. Candida albicans biofilms and MMA surface treatment influence the adhesion of soft denture liners to PMMA resin / M. Bertolini, Y. Cavalcanti, D. Bodrin, W. Silva // *Braz. Oral Res. (São Paulo)*. – 2014. – № 28(1). – P. 11-16.
67. Chladek G. Long-Term Soft Denture Lining Materials / G. Chladek, J. Zmudzki, J. Kasperski // *Materials*. – 2014. – № 7. – P. 5816-5842.
68. Wright P. S. Observations on long-term use of a soft-lining material for mandibular complete dentures / P. S. Wright // *J. Prosthet. Dent.* – 1994. – № 72. – P. 385-392.
69. Braden M. Soft lining materials — A review / M. Braden, P. S. Wright, S. Parker // *Eur. J Prosthodont. Restor. Dent.* – 2006. – № 3. – P. 163-174.
70. Schmidt W. F. A six-year retrospective study of Molloplast-B-lined dentures. Part I: Patient response / W. F. Schmidt, D. E. Smith // *J. Prosthet. Dent.* – 1983. – № 50. – P. 308-313.
71. Kimoto S. Clinical effects of acrylic resilient denture liners applied to mandibular complete dentures on the alveolar ridge / S. Kimoto, K. Kimoto, A. Gunji [et al.] // *J. Oral Rehabil.* – 2007. – № 34. – P. 862-869.
72. Pisani M. X. Oral health related quality of life of edentulous patients after denture relining with a silicone-based soft liner / M. X. Pisani, A. Malheiros-Segundo, K. L. Balbino [et al.] // *Gerodontology*. – 2011. – № 29. – P. 474-480.
73. Murata H. Dynamic viscoelasticity of soft liners and masticatory function / H. Murata, N. Taguchi, T. Hamada [et al.] // *J. Dent. Res.* – 2002. – № 81. – P. 123-128.
74. Zuboprotezna tehnika / [M. M. Rozhko, V. P. Nesprjad'ko, I. V. Polishhuk ta in.]. – Kiiv : Kniga-pljus, 2006. – 544 s.
75. Hussein L. Novel 3D Modeling Technique of Removable Partial Denture Framework Manufactured by 3D Printing Technology / L. Hussein, M. Hussein // *International Journal of Advanced Research*. – 2014. – № 9. – P. 686-694.
76. Skubij I. V. Viktorstannja magnitiv dlja fiksacii znimnih proteziv (ogljad literaturi) / I. V. Skubij // *Ukraïns'kij stomatologichnij al'manah*. – 2012. – № 3. – C. 50-53.
77. Korol' M. D. Zastosuvannya samarij-kobalt'ovih magnitiv u znimnomu ta neznimnomu zubnomu protezuванні. Ogljad literaturi / M. D. Korol', D. M. Korol', N. V. Golovko [ta in.] // *Novini stomatologii*. – 2008. – № 1(54). – S. 53-55.

Реферат

КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНОЕ ОБОСНОВАНИЕ ПРИМЕНЕНИЯ А-СИЛИКОНОВОГО МАТЕРИАЛА ДЛЯ БЕЗКЛАМЕРНОЙ ФИКСАЦИИ СЪЕМНЫХ ПРОТЕЗОВ ПРИ МЕЗИО-ДИСТАЛЬНОМ НАКЛОНЕ ЗУБОВ

Янишен И.В., Герман С.А.

Ключевые слова: ортопедическая стоматология, А-силиконовый материал, безкламерная фиксация, частичный съёмный пластинчатый протез.

Эволюция частичных съёмных протезов прошла долгий путь к многочисленным проектам, которые были провальными в стоматологии. Подавляющее большинство из этих проектов не работают для защиты или сохранения опорных зубов и укрепления окружающих структур пародонта. Они обычно не являются удобными и эстетичными. Следовательно, в данной ситуации должны быть рассмотрены другие варианты, поскольку существует много видов фиксации. Проработанные литературные источники подчеркивают актуальность применения А-силиконового материала для безкламерной фиксации съёмных протезов при мезио-дистальном наклоне зубов, что требует клинико-лабораторного обоснования по разработке и внедрению методики безкламерной фиксации съёмных протезов, а также определение клинико-экономической эффективности.

Summary

CLINICAL AND LABORATORY SUBSTANTIATION OF APPLICATION OF A-SILICONE MATERIAL FOR CLASPLESS FIXATION OF REMOVABLE DENTURES IN MESIAL-DISTAL TEETH INCLINATION

Yanishen I.V., German S.A.

Key words: prosthetic dentistry, A-silicone material, clasplless fixation, partial removable denture.

The prevalence of defects of dentition among the population of Ukraine has reached significant figures. As evidenced by data from the scientific literature (Dorubets 2007, Pavlenko 2010, Kabakov 2011) the number of such patients from the total population of Ukraine amounts to from 70% to 95%.

The aim of prosthetics is not only restore aesthetics but also the function of chewing, anatomical integrity, normalization of activity of masticatory muscles and the temporomandibular joint, retention of the existing dentition and prevent its further destruction. Modern dentistry offers many options to achieve this goal. Currently, dental implantation is becoming an increasingly common treatment method, while using partial removable dentures is becoming less popular. But, on the other hand there are many factors that are limitations to the use of the method of implantation. Among them: the quality of bone, Smoking, presence of systemic diseases, the patient's age and economic conditions. In this regard, the importance of a removable prosthesis cannot be denied.

Evolution of removable partial dentures has come a long way, leading to numerous projects that were a failure in dentistry. The vast majority of these projects do not function to protect or preserve abutment teeth and strengthen the surrounding structures of periodontium. In generally, they are not comfortable and not aesthetic. Partial dentures is perhaps the most undervalued and, in some cases, improperly designed. Classically, partial dentures are considered a last resort to restore the dentition.

Large defects of dentition and distal unlimited defects are the main factors in the manufacture of removable structures. Fixation of removable partial dentures is one of the major problems of modern prosthetic dentistry. Prosthetics with a small number of remaining teeth is very challenging, which is determined by the clinical conditions of the oral cavity.

One of the obvious limitations of using RPD especially in the replacement of front teeth is unsightly metal clasp. Traditional clasp fixation was used for many years and has proven its ability to retain a partial removable laminar denture in place. However, the use of traditional clamers as a fixation may have an aesthetic disadvantage, especially when the placement is in the anterior region. Therefore, in this situation should be considered other options, because there are many types of fixation in the form of intracoronal and extracoronal systems.

Soft elastic lining for prostheses were designed to improve the surface of complete dentures and help to avoid injury to the tissues. There are two types of silicone soft linings: plasticized polyacrylate and silicone.

In some studies, the use of soft linings is characterized by significantly better performance restore speech and ability to chew, significantly reduced pain and pain when wearing dentures. Prosthesis retained better and stabilizes, increases psychological comfort and times the dressing dentures, significantly increases the maximum occlusion power. However, other studies have not confirmed this finding.

Common techniques of manufacturing of clasplless dentures are described in relevant literature. Fixation takes place with the help of magnets from samarium-cobalt, which is built into the abutments of the prosthesis on the one hand, and the teeth that remained. Studies have shown that many cells and tissues of organisms are sensitive to a magnetic field depending on the nature, duration of exposure and intensity.

Having conducted the literature review, we can conclude that the elaborated literary sources emphasize the relevance of A-silicone material for clasplless fixation of removable dentures with mesiodistal inclination of the teeth, which requires clinical and laboratory studies on the development and implementation of methods of clasplless fixation of dentures using A-silicone material, and also to determine the clinical and cost-effectiveness.

ІСТОРІЯ МЕДИЦИНИ

УДК 616.61-001.17-08-091:612.08

Дзевульська І.В., Маліков О.В.

МОРФОФУНКЦІОНАЛЬНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ ЛІМФАТИЧНОЇ СИСТЕМИ У ЇЇ ІСТОРИЧНОМУ АСПЕКТІ

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

Стаття висвітлює історичні аспекти досліджень лімфатичної системи. Вони беруть початок з давніх давен і пов'язані з іменами Гіппократа, Аристотеля, Еразистрата, Герофіла, а пізніше, в період відродження природничих наук, – з іменами Везалія, Фаллопія, Євстахія. У працях давніх дослідників згадуються судини й вузли, що містять прозору рідину, або білу кров, призначення якої тривалий час залишалось нез'ясованим. Особлива увага акцентується на історичних аспектах сучасної вітчизняної лімфології. Одним із перших її дослідників вважається учень професора Тихомирова Ф.А. Стефаніс (1902-1917). Ф.А. Стефаніс зробив систематизоване дослідження лімфатичних судин шлунку, печінки, нирок; створив основи класифікації лімфатичних вузлів черевної порожнини та їх зв'язок з органами грудної порожнини. В наш час кількість дослідників мікроциркуляторного русла значно зросла і цією проблемою під керівництвом професора І.І. Бобрика почали займатися морфологи не тільки в Україні, але й за її межами. Виник і поступово розвинувся важливий науковий напрям, склалася самобутня сучасна українська морфологічна школа.

Ключові слова: лімфа, лімфатичні судини, циркуляція, мікроциркуляторне русло, ін'єкція, всмоктування.

Історія відкриття лімфатичної системи походить з давніх давен і пов'язана з іменами Гіппократа, Аристотеля, Еразистрата, Герофіла, а пізніше, в період відродження природничих наук, – з іменами Везалія, Фаллопія, Євстахія. У працях давніх дослідників згадуються судини й вузли, що містять прозору рідину, або білу кров, призначення якої тривалий час залишалось нез'ясованим.

Гіппократ був одним з перших, хто згадував про лімфатичну систему в V ст. до н.е. У його роботі «Над суглобами» згадується про короткі лімфатичні вузли. Руфус Ефеса, римський лікар, ідентифікував пахові, пахові і брижові лімфатичні вузли. Перша згадка про лімфатичні судини була зроблена у III ст. до н.е. Герофілом, грецьким анатомом, який жив у Олександрії. Результати праць Герофіла були доопрацьовані у II ст. н.е. грецьким лікарем Галеном, який описав брижові лімфатичні вузли, спостерігаючи їх під час розтину мавп і свиней. До XVII ст. ідеї Галена були найпоширенішими. На той час вважалося, що кров була проведена печінкою з молочного соку, забрудненого хворобами черевної порожнини, і ця кров споживалася усіма органами тіла.

З ідеєю, що кров повторно циркулює через тіло замість того, щоб знову бути виробленою печінкою і серцем, спочатку погодилися після досліджень Вільяма Гарвея, які він видав у 1628 році. У 1652 році О. Рудбек (1630-1702) виявив певні прозорі судини в печінці, які містили прозору рідину, а також з'ясував те, що у них були клапани. Він оголосив про свої результати в суді Королеви Швеції, проте не видавав результати протягом року, а в той самий час подібні резуль-

тати були оприлюднені Томасом Бартоліном, який стверджував й те, що подібні судини присутні по всьому тілу. Це призвело до суперечок між одним з учнів Бартоліні, Мартіном Богданом, та Рудбеком, якого він звинувачував у плагіаті [9].

Автор повторного відкриття лімфатичної системи Азеллі народився в Кремоні, в Італії в 1561 році. Сам Азеллі так писав про своє відкриття: «23 липня 1622 я взяв здорову і добре нагодовану собаку для того, щоб продемонструвати декому з моїх друзів поворотний нерв. При розтині у деяких собак було добре видно рухи діафрагми. Щоб за цим поспостерігати, я розкрив черевну порожнину, потягнув рукою вниз органи, зібравши їх разом, і раптом помітив велику кількість шнурів, надзвичайно тонких і білих, розсипаних через всю брижу тонкої кишки. Спочатку я на них не звертав уваги, думаючи, що це були нерви. Але побачив, що помиляюся, оскільки помітив, що нерви, які відносяться до кишки, відрізнялися від цих шнурів, і в цілому були не схожі на них, крім того, були розташовані зовсім окремо. Вражений цією новиною я стояв мовчки, в той час як в мою голову приходили різні суперечливі думки. Взнявши гострий скальпель, я проткнув один з шнурів, найбільший, і побачив білу рідину, що нагадувала молоко або вершки. Ледве стримуючи своє захоплення, і, повернувшись до всіх, хто стояв поруч, я, подібно Архімеду, вигукнув: «Еврика!». Азеллі наступного дня оперував іншу собаку і судин не знайшов. Він висловив правильне припущення про те, що ця відсутність була пов'язана з тим, що собака не була нагодована. Повторивши експеримент на вже нагодованій собаці, Азеллі знову побачив

лімфатичні судини [13].

Пізніше Пірс підтвердив наявність лімфатичних судин у людини, і в 1651 році Пеке відкрив у собаки грудну протоку. У 1662 році Бартолін підтвердив наявність її у людини. Власне, термін «лімфатичні судини» належить саме Бартоліну. Шведен в 1652 році вперше застосував методику перев'язки лімфатичних судин, спостерігаючи їх розтягнення і спадання під- і над ділянкою перев'язки, підтверджуючи те, що лімфатична система дійсно є системою циркуляції, бо лімфа тече від тканин і обов'язково повертається в кровоносне русло через грудну протоку.

У наступні сторіччя тривали роботи з вивчення анатомічної будови і функції лімфатичної системи. Анатомічне вивчення лімфатичної системи активно проводилось ін'єкційним методом багатьма вченими – Азеллі, Нуком, Стеноном, Земмерінгом (1801), Стефанісом (1902). Деякі ін'єкційні маси з успіхом використовуються і в наш час. У XVIII ст. актуальність мали роботи Хантера, Х'юсона, які вперше застосували для вивчення лімфатичної системи спосіб наливки ртуттю. Саме в той час важливим під час вивчення функцій лімфатичної системи слугувало спостереження, підтвержене багатьма дослідниками, того, що певні речовини, які вводили у серозні та синовіальні порожнини та у товщу тканин, всмоктуються лімфатичними капілярами. Маскан'ї (1787) та Біша вперше почали вивчати це питання. Вони уявляли собі порожнини серозних мішків у вигляді великих проміжних ємкостей. Внутрішнє рідке середовище, залишаючи кровоносні капіляри, на деякий час затримується у серозній порожнині, а потім всмоктується лімфатичними капілярами. Автори припускали, що всмоктування відбувається крізь чисельні отвори, які безпосередньо сполучають порожнини тіла з густою сіткою лімфатичних капілярів серозних оболонок. Вже в ті часи були видані атласи лімфатичної системи Маскан'ї (1787). Ця теорія, що була запроваджена під час панування вчення про відкриту будову лімфатичної системи, отримала свій подальший розвиток в роботах Реклінггаузена (1862,1863), Арнольда (1874), Клейна, Дибковського (1866), Швейгер-Зейделя (1871) та інших авторів. В 1885 році був виданий атлас лімфатичної системи Саппея.

В середині XIX ст. почали виконуватися роботи з вивчення фізіологічної ролі лімфатичної системи. Насамперед це роботи Людвіга, який встановив, що лімфатичні судини можна канюлювати, а лімфу можна брати з різних лімфатичних судин. У 1950 році Нолл разом зі своїм учнем встановив, що лімфа утворюється в результаті дифузії рідини в тканини під впливом капілярного артеріального тиску. Хайденган в цьому зв'язку вважав, що лімфа утворюється в результаті секреції клітин стінки лімфатичних капілярів. У роботах, що були видані в лабораторії Дрінкера, професора фізіології Гарвардської школи, було встановлено склад лімфи, виміряно кіль-

кість білка. Ці роботи показали, що головна функція лімфатичної системи полягає в адсорбції білка з інтерстиційної тканини та повернення його в кров'яне русло [18].

Прогрес медицини завжди тісно пов'язаний з розвитком природничих наук. Виникнення нових методичних прийомів завжди зумовлено відкриттям нових природних явищ. Одним з таких відкриттів було виявлення в 1895 році професором фізики В.Рентгеном X-променів, що згодом були названі рентгенівськими. Це відкриття дозволило створити метод рентгенологічного обстеження хворих і, зокрема, лімфографію. Запропонований Золотухіним (1928), Якобсоном (1928), а також Дефризом (1929) метод лімфолімфографії на сьогодні є морфофункціональним методом дослідження лімфатичної системи. Логічним розвитком методу рентгенолімфографії було його більш широке застосування в клініці. Цьому сприяло отримання нових, менш шкідливих контрастних речовин і вдосконалення методу [11]. Над цими питаннями багато працювали португальські дослідники Карвальо, Перейра, Родригес, які вперше у 1938 р. використали для вітального дослідження лімфатичних шляхів препарат торія, пізніше Менкес випробував умбратор. В середині XX ст. у літературі з'явилося чимало робіт, присвячених вивченню лімфатичної системи рентгенівськими променями (Бровеллі, Дольфіні, 1938; Жданов, 1937; Золотухін, 1934; Привес, 1948; Клейман, 1962; Бородін, 1969 та ін.), і як наслідок – поява методу прямої лімфографії, розробленого в клініці англійськими хірургами Кайнмонсом, Тайлором, Харпером.

Надалі в експериментальних дослідженнях почали застосовувати метод аденолімфографії для виявлення компенсаторно-приспосувальних механізмів лімфатичної системи при її розривах та при перев'язці грудного протоку в різних його відділах. Для цього після лапаротомії, при збереженій гемоциркуляції, за умов атонії м'язової системи, викликаній міорелаксантами, під капсулу лімфатичного брижового вузла або в його паренхіму повільно вводилися різні іодовмісні контрастні речовини і робились рентгенограми. При цьому добре виявлялась грудна протока і прилеглі до неї лімфатичні вузли. Обґрунтування методу введення контрастних речовин в лімфатичний вузол морфологічно пов'язано з тим, що лімфатичні вузли є похідними лімфатичних судин або їх внутрішньої стінки. Відтак лімфоїдна тканина наче вставлена в просвіт лімфатичної судини, але в той же час вона пронизана кірковими та мозковими синусами, які з'єднані між собою. При цьому крайовий синус, розташований під капсулою лімфатичного вузла або за стінкою лімфатичної судини, відіграє основну роль у відтоку лімфи. Контрастна речовина, введена під капсулу лімфатичного вузла, добре проникає у розташовані вище лімфатичні судини і лімфатичні вузли. Лімфатичні вузли є розширенням

лімфатичного русла, де лімфоїдна тканина виконує захисну та пристосувальну функції, а також здійснює зв'язок між лімфатичною системою і кровоносною (А.І. Брауде, 1958, Ю.І. Бородін, Г.В. Томчик, 1965, Ю.І. Бородін, Л.В. Пупишев, Г.В. Томчик, 1967). Тому субкапсулярне введення контрастних речовин в лімфатичний вузол полегшує проведення лімфографії. Недоліком цього методу слід вважати меншу можливість виявлення лімфатичних вузлів, які мають певну регіонарність або сегментарність розташування за ходом лімфатичних колекторів. Проте, в той же час введення контрастних речовин в лімфатичні вузли, розташовані в ділянці витоків грудної протоки, дозволяє виявити ангіоархітектоніку грудної протоки і розташованих поряд із нею лімфатичних вузлів, отже при оперативних втручаннях в черевній порожнині і заочеревинному просторі є можливість шляхом введення контрастних речовин в лімфатичні вузли цієї ділянки виконати дуктографію [5].

Широке впровадження методу лімфографії в клініку і в експериментальне дослідження, пов'язане з фізіологією лімфатичної системи, де швидкість лімфовідтоку менша за швидкість у кровоносній системі. Мала швидкість лімфовідтоку і повне заповнення судин контрастною речовиною з витісненням з них лімфи обумовлені добрим контрастуванням судин і отриманням якісних лімфограм. Метод лімфографії більш простий і не вимагає складної рентгенівської апаратури, яка необхідна при виконанні ангіографії.

У подальшому в розвитку вивчення лімфатичної системи розроблялися і застосовувалися морфофункціональні методи її дослідження, засновані на методичних прийомах, що були розроблені раніше. До морфофункціональних методів можуть бути віднесені біологічна ін'єкція лімфатичної системи шлунково-кишкового тракту за Б.В. Огневим (1929), прижиттєва рентенолімфографія, виконана А.С. Золотухіним (1928). За допомогою цих методів стало можливим вивчати не тільки будову, але й фізіологію лімфатичної системи в клініці та експерименті [14].

Останнім часом для вивчення лімфатичної системи застосовуються радіоактивні ізотопи. Кровоносні капіляри виконують дренажну функцію і всмоктують, здебільшого, кристалоїдні речовини. Це пояснюється значною швидкістю кровообігу, а також низьким колоїдно-осмотичним капілярним тиском лімфи. У той же час більш великі за розмірами речовини, колоїдні і корпускулярні, всмоктуються в лімфатичну систему. Поряд з цим, лімфатична система має значну проникність для води і кристалоїдних речовин. Ці речовини проходять крізь стінку лімфатичної судини та вузла в тканини, де всмоктуються кровоносними капілярами. Лімфатична система переміщує лімфу від периферії до центру. На швидкість лімфовідтоку впливає також пульсація артерій, швидкість артеріального і

венозного кровотоку як в нормі, так і при патології. Радіоізотопний метод визначення всмоктувальної здатності лімфокапілярів, лімфодинаміки і швидкості лімфотоків заснований на властивості лімфатичних судин всмоктувати колоїдні частинки і транспортувати їх лімфатичними шляхами до грудної протоки, яка, впадаючи у венозну систему, доставляє ізотопи у велике коло кровообігу.

Описані вище методи використовувалися для дослідження судинної системи взагалі та лімфатичної системи зокрема. Таким чином дані, отримані цими методами на субмакроскопічному рівні, слід вважати достатньо повними і достовірними.

Об'єктивність будь-яких наукових даних залежить від правильно вибраного методу дослідження. Проте, ознайомившись з усіма існуючими методами дослідження судинної системи і зокрема лімфатичної, можна переконатись в тому, що застосування тільки одного з них не може дати вичерпних даних про морфофункціональне дослідження ангіології. Тому під час дослідження лімфатичної системи використовують комбіновані методи, що дозволяє вивчити лімфатичну систему від мікро- до макроанатомії, а також виявити її функціональний стан як в клініці, так і в експерименті. Кожний історичний етап дослідження лімфатичної системи, застосування кожного з методів дослідження поступово поглиблювали і удосконалювали знання з анатомії, фізіології та патології лімфатичної системи.

Засновником радянської лімфології є видатний анатом Г.М. Іосифов (1870-1933). Основні його праці присвячені дослідженню лімфатичних судин за допомогою ін'єкційних методів. Іосифов вперше всебічно досліджував склад, шляхи циркуляції, функції лімфи в організмі, описавши морфофункціональне значення цистерни грудної протоки як периферійного серця (1904р.). Саме ним було створено теорію лімфатичних колекторів та видано монографію «Лімфатична система людини з описанням аденоїдів і органів руху лімфи» (Томськ, 1914р., 1930р.), остання – німецькою мовою.

Видатний анатом Д.А. Жданов (1908-1971) – академік АМН, учень відомого анатома Г.М. Іосифова, видав 4 монографії з анатомії лімфатичної системи людини і тварин, анатомії нервової системи, історії вітчизняної та зарубіжної анатомії (Леонардо да Вінчі – анатом, М-1955 р.). В основі науково-методичних досліджень Д.А. Жданова мав місце анатомо-фізіологічний підхід. У монографії по функціональній анатомії лімфатичної системи (1940 р.) Д.А. Жданов показав взаємозв'язок будови і функції лімфатичних судин і вузлів та анатомічно обґрунтував проблему колатерального лімфообігу. Фундаментальні дослідження Д.А. Жданова «Хірургічна анатомія грудної протоки та головних лімфатичних колекторів і вузлів тулуба» (1945) містять дані про вікові особливості топографії грудної прото-

ки та кореляцію індивідуальних особливостей лімфатичних стовбурів із антропометричними даними людини. Це дослідження в клініко-морфофункціональному аналізі стало основою вивчення проблеми ушкодження грудної протоки. В монографіях Д.А.Жданова, О.А.Сушко, Л.В.Чернишенко, М.Р.Сапіна, Л.Е.Етингена, В.А.Шахламова, А.І.Цамеряна, В.В.Куприянова, Я.Л.Караганова, І.І.Бобрика та їх учнів висвітлені сучасні дані з анатомії і фізіології лімфатичної системи, наведені методи дослідження [2].

В сучасному розумінні лімфологія займається не тільки вивченням структури лімфатичної системи, а також функцією лімфатичної системи, пов'язаних з нею патогенетичних факторів, хвороб та методів їх лікування.

Одним із перших українських дослідників лімфатичної системи вважається учень професора М.А.Тихомирова Франц Адольфович Стефаніс (1902-1917). Ф.А.Стефаніс зробив систематизоване дослідження лімфатичних судин шлунку, печінки, нирок; створив основи класифікації лімфатичних вузлів черевної порожнини та їх зв'язок з органами грудної порожнини [1].



Професор Франц Адольфович Стефаніс

Пов'язані з відвідними лімфатичними судинами шлунку вузли утворюють три групи, або ланцюги, що розташовані вздовж лівої шлункової, печінкової та селезінкової артерій.

Першу групу вузлів – ланцюг лівої вінцевої артерії – він поділяє на три підгрупи; до шлунково-підшлункових вузлів належать всі вузли, що залягають у шлунково-підшлунковій зв'язці, за ходом лівої вінцевої артерії; до верхньої шлунково-чепцевої групи – вузли вздовж малої кривини шлунка та до групи перикардіальних вузлів – вузли поблизу входу в шлунок. Окрім того, до ланцюга лівої вінцевої артерії належать вузли, що розташовані в межах черевної частини стравоходу.

У групі печінкових вузлів Стефаніс виділяє вузли:

- на загальній печінковій артерії;
 - на власній печінковій артерії;
 - за ходом правої шлунково-чепцевої артерії.
- Групу вузлів, що лежать на селезінковій ар-

терії, Стефаніс визначає як селезінково-підшлунковий ланцюг і виділяє в цій групі ланцюг вузлів за ходом лівої шлунково-чепцевої артерії.

Стефаніс описав два ланцюги лімфатичних вузлів черевної порожнини, що лежать по боках від хребта – власне поперекові та біляаортальні вузли. Кожний поперековий ланцюг закінчується вузлом, що залягає у щілині між присередньою та середньою ніжками діафрагми. Біляаортальна група вузлів включає в себе передні, задні, праві й ліві вузли: праві вузли розташовані між нижньою порожнистою веною та черевною аортою або на нижній порожнистій вені, позаду вени або збоку від неї. Вузли вздовж черевної аорти пов'язані між собою лімфатичними судинами, що лежать попереду та позаду аорти. Вузли, що розташовані глибше нижньої порожнистої вени та збоку від неї, та вузли, що лежать ліворуч від аорти, належать до поперекових вузлів.

Від аортального ланцюгу відгалужуються, окрім вищеперерахованих вузлів на лівій шлунковій, печінковій та селезінковій артеріях, вузли, що лежать уздовж нижніх діафрагмових, верхньої та нижньої брижових артерій.

Шляхи, якими відбувається об'єднання лімфатичних вузлів, що лежать на гілках черевного стовбура, з вузлами задньої черевної стінки, були досліджені Стефанісом особливо досконало.

Стефаніс вказував, що лімфатичні вузли, які розташовані ліворуч від аорти, часто утворюють два шари, і започаткував ідею зв'язку лімфатичних судин із очеревиною, описав хід лімфатичних судин печінки в її серозній покривлі та перехід поверхневих лімфатичних судин шлунка в поверхневі лімфатичні судини дванадцятипалої кишки.

Ідея Стефаніса щодо поширеного розташування лімфатичних судин черевної порожнини, була на той час детально розроблена, і на сьогодні може сприяти вірному поясненню напрямків відтоку лімфи в черевній порожнині [2].

Дані, отримані Ф. А. Стефанісом, дозволили йому доповнити дані про анатомію лімфатичної системи, які містилися в працях найбільш видатних її дослідників — Крюкшенка, Маскан'ї та Саппея.

В подальшому принцип класифікації лімфатичних вузлів був розроблений Рув'єром (1932), Сизгановим (1932), Огневим (1936), Ждановим (1945, 1952).

Ф. А. Стефаніс підготував багато унікальних препаратів кровоносної системи, внутрішніх органів, був засновником учбового анатомічного музею («Систематический перечень препаратов музея кафедры описательной анатомии Киевского университета», 1899).

Вагомий внесок у розвиток вітчизняної лімфології зробив відомий вчений-анатом М.С. Спіров, який підняв наукові дослідження на таку висоту, що київська школа лімфологів стала відома в усьому світі.



Професор Михайло Сергійович Спіров,

Саме ним було запропоновано класифікацію лімфатичних вузлів черевної порожнини людини, виходячи із відношення їх до органів, розвитку цих відношень у філогенезі та онтогенезі та зв'язку лімфатичних судин з очеревиною (монографія «Класифікація лімфатичних вузлів черевної порожнини людини»). Це має важливе значення в поясненні уражень лімфатичних вузлів при запаленні очеревини і розповсюдженні інфекцій та метастазів пухлин у віддалені ділянки. Спіров довів, що лімфатичні судини органів черевної порожнини розвиваються в певних її ділянках і охоплюють відповідні ділянки лімфатичних сіток очеревини. М.С. Спіров також розробив питання про лімфатичні судини тонкої кишки людини, бляшки Пейєра, відвідні лімфатичні судини підслизового шару тонкої кишки, щитоподібної залози, трахеї, про взаємовідношення лімфатичних судин і вузлів черевної порожнини людини з серозним покривом [14].

Нові дані про лімфатичні судини органів дихання і шлунково-кишкового тракту, їх положення, будову, розподіл були узагальнені в монографіях «Лимфатические сосуды желудочно-кишечного тракта человека» (Труды кафедры анатомии Киевского ордена Трудового Красного Знамени медицинского института им. акад. А. А. Богомольца, Госмедиздат УССР, Киев, 1954) та «Лимфатические сосуды органов дыхания» (М. С. Спіров, А. И. Свиридов, Б. С. Андриевский, Госмедиздат УССР, Киев, 1961).

Протягом 35 років були досліджені лімфатичні судини стравоходу (В. І. Бурова), лімфатичні судини шлунку (О.А. Сушко, О.І. Свиридов, Л.С. Беспалова), лімфатичні судини тонкої кишки (М.С. Спіров, І.С. Бурді, Л.С. Беспалова), лімфатичні судини печінки (О.А. Сушко), лімфатичні судини підшлункової залози (О.А. Сушко, Л.В. Чернишенко, Л.С. Беспалова), лімфатичні судини червоподібного відростку (М.О. Фіцнкельштейн, О.А. Сушко, І.А. Кавуненко), ободової кишки (Л.С. Беспалова) прямої кишки (П.І. Борзкіна, О.І. Свиридов), яєчка (Д.Д. Зербіно), яєчника (Л.В. Чернишенко), діафрагми (О.І. Свиридов),

серозного покриву стінок та органів черевної порожнини (М.С. Спіров, О.І. Свиридов, Л.С. Беспалова, Л.В. Чернишенко), васкуляризація і будова лімфатичних вузлів черевної порожнини (Л.О. Бондар), лімфатичні судини слизової оболонки порожнини носа (Б.С. Андрієвський), лімфатичні судини щитоподібної залози, гортані, трахеї і бронхів (М.С. Спіров, Б.С. Андрієвський, О.І. Свиридов), лімфатичні судини легені (О.А. Сушко), лімфатичні судини нирки (М.І. Волкобой), лімфатичні судини нижньої кінцівки (І.С. Резнік), розвиток яремного лімфатичного мішка (А.Л. Рожанська), класифікація лімфатичних вузлів черевної порожнини (М.С. Спіров), гомологія лімфатичних вузлів черевної порожнини (М.С. Спіров), особливості шляхів лімфовідтоку від органів у хворих на рак та при серцево-судинній недостатності (Л.С. Беспалова), особливості будови стінок лімфатичних капілярів у хворих на рак (О.А. Сушко), зміни ендотелію лімфатичних судин при гострій променевої хворобі в експерименті (В.І. Мілько, Л.В. Чернишенко), зміни лімфатичних судин шкіри і підшкірної речовини філатовського стебла та в рубцях шкіри після опіку (Л.В. Чернишенко, О.В. Дольницький), напрями лімфовідтоку від органів (Е.П. Малишева).

Дослідження анатомії центральної нервової та кровоносної систем також дістали подальший розвиток у працях М.С. Спірова та О.І. Свиридова та їх видатних учнів професорів І.Є. Кефелі, І.І. Чайковської, А.А. Архиповича та доцента М.П. Сухецької.

Доктор медичних наук доцент О.І. Свиридов розробив питання про вікові особливості лімфатичних судин серозних оболонок, внутрішніх органів і діафрагми та на великому порівняльно-анатомічному матеріалі встановив закономірності розподілу лімфатичних капілярів відповідно до динамічних структур органів. Він вперше дослідив структуру і ступінь розвитку лімфатичних капілярів у різних ділянках діафрагми, відношення їх до серозних покривів і взаємовідношення з кровоносними судинами.



Свиридов Олександр Іванович

Дослідження анатомії центральної нервової та кровоносної систем також дістали подальший розвиток у працях М.С. Спірова та його видат-



А.А. Архипович

Доктор медичних наук доцент Л.С. Беспалова вперше провела широкі і систематичні дослідження лімфатичних судин органів черевної порожнини на всьому шляху лімфовідтоку – від органа до грудної протоки. На унікальних ін'єкційних препаратах вона описала лімфатичні судини, що йдуть відповідно до серозних листків, і встановила зв'язки через лімфатичні судини органів, не зв'язаних між собою первинним розвитком (підшлункова залоза і поперечна ободова кишка, шлунок і поперечна ободова кишка), а також зміни в ході лімфатичних судин, обумовлені змінами у співвідношеннях очеревинних листків. Порівняльно-анатомічні дослідження Л.С. Беспалової лімфатичних судин тонкої кишки і брижових лімфатичних вузлів дозволили їй вперше встановити докази з розвитку із лімфатичних вузлів-конгломератів ссавців множинних окремих брижових лімфатичних вузлів і вузлів задньої черевної стінки. Також Беспалова встановила те, що відвідні лімфатичні судини підшлункової залози зв'язані як з вузлами задньої брижі шлунку, у якій вона розвивається, так і з вузлами, що розвиваються на задній черевній стінці, у безпосередній близькості до поперечної ободової та тонкої кишки, до черевного стовбура та його гілок, до нижньої порожнистої вени центру черевного сплетення. Подальший відтік лімфи від підшлункової залози здійснюється за допомогою лімфатичних вузлів, розташованих на стовбурі нижньої брижової артерії, між аортою та нижньою порожнистою веною, попереду, позаду нижньої порожнистої вени та збоку від неї, правими та лівими загальними клубовими артеріями, підаортальними та лівими бічними аортальними. На противагу цьому довгому та складному шляху відтоку лімфи окремі відвідні лімфатичні судини підшлункової залози йдуть на шляху до грудної протоки.

Особливий інтерес в підтвердженні зв'язків

них учнів професорів І.Є. Кефелі, І.І. Чайковської, А.А. Архиповича та доцента М.П. Сушецької.



Л.С. Беспалова

лімфатичних судин шлунка з очеревиною і через очеревину з поперечною ободовою кишкою становить в роботах Беспалової той факт, що лімфа шлунка, що відтікає у напрямку великої кривини, але у різних напрямках – праворуч та ліворуч, об'єднується в передніх і верхніх підшлункових вузлах, що лежать між листками задньої брижі шлунка.

Професор І.Є. Кефелі (1920-1980), талановитий вчений, високоінтелегентна людина багатогранних здібностей, багато зробив для впровадження в дослідження кафедри анатомії людини питань розвитку гемомікроциркуляторного русла в пренатальному періоді розвитку людини.

Наукова анатомічна спільнота відзначає великий вклад в розвиток лімфології О.А. Сушка та Л.В. Чернишенко, які отримали високу оцінку не тільки в нашій державі, але й в країнах Європи, Азії, Америки.

Знімки з препаратів О.А. Сушко демонструвалися в атласах та підручниках видатних вчених В.П. Воробйова, Р.Д. Сінельникова, Г.Ф. Іванова, В.Г. Єлисеєва. Сушко в своїх монографіях описав нові дані про будову лімфатичних капілярів, узагальнюючи дані лімфатичних і венозних відтоків не тільки від окремих органів, але й від систем або регіонів організму. Він удосконалив техніку ін'єкції лімфатичних судин метиленовим синім, запропонував оновлений метод ін'єкції лімфатичних судин азотнокислим сріблом (удосконаливши метод Ранв'є). Цей метод разом із макро-мікроскопічним методом дає можливість виявити ендотеліальну стінку капілярів у більших за діаметром судинах, вивчити форму капілярів та встановити їх відношення до оточуючих структур та кровоносних судин, довів існування різних фаз росту лімфатичних судин, формування замкнених лімфатичних сіток. При вивченні аргірофільності ендотелію лімфатичних капілярів у людини встановлено, що ця можли-

вість в кожному органі виражена по різному. За даними Сушко, аргірофільність надто виявлена в лімфатичних капілярах печінки, а за даними Л.В. Чернишенко, – також в серозній покрівлі ді-афрагми, у шкірі та підшкірній клітковині. В лім-



Професор І.Є. Кефелі

Сушко доводить і той факт, що широке розповсюдження фарби лімфатичними судинами у ретроградному напрямку пояснюється тим, що у плодів хоча й відбувається закладка клапанів, проте їх стінка складається лише з одного шару ендотеліального синцитію, який не здатний перешкоджати просуванню фарби.

У своїх роботах О.А. Сушко доводить, що за ходом лімфатичних капілярів простежується велика кількість сліпих відростків, і саме вони вказують на значний процес росту судин. Інші його дослідження показали, що у м'язовому шарі шлунка розрізняють дві сітки: одну – яка утворюється за рахунок «міжпучкових судин» і анастомозів між ними, що обплітають пучки м'язових волокон, і іншу – яка прямує за ходом кровоносних судин.

Саме Сушком було доведено, що лімфатичні судини мозкової речовини яєчника характеризуються наявністю клапанів-шлюзів, які регулюють відтік лімфи всередині органів, що в часточці печінки немає лімфатичних капілярів, заперечив можливість стоків лімфи у венозну систему в нормі, вперше описав периваскулярні лімфатичні капіляри легеневих вен з особливим ендотелієм, які адсорбують тканинну рідину, що має важливе значення в умовах патології, досліджував лімфатичні судини клапанів серця, підшлункової залози. Роботи Сушко О.А. внесли надзвичайно важливі дані в функціональну анатомію всіх ланок лімфатичної системи.

З приходом професора І.І. Бобрика (з 1978 по 2004 рік - завідувач кафедри анатомії Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця) кафедра поступово перейшла до вивчення різних ланок кровоносних та лімфатичних судин мікроциркуляторного русла в пренатальному періоді онтогенезу з широким застосуванням сучасних методів морфологічного аналізу. Для то-

фатичних судинах з трьохшаровою стінкою вкриваючий їх епітелій свою аргірофільність змінює. Також, як довів Сушко, аргірофільність ендотелію повністю зникає в лімфатичних капілярах хворих на рак.



Чернишенко Л.В.

го, щоб поглибити дослідження судин, за пропозицією професора І.І. Бобрика, співробітники кафедри анатомії людини почали виконувати дослідження із застосуванням електронного мікроскопа, який був встановлений на кафедрі у 1982 р., і тим самим підняли на щабель вище вивчення мікроциркуляторного русла. Методи трансмісійної і скануючої мікроскопії, виготовлення напівтонких зрізів та інші методи дозволили науковцям кафедри отримати нові оригінальні матеріали про тонку будову судинного русла. Наукові дослідження кафедри анатомії людини досягли світового рівня, а подекуди й випередили пошуки передових вітчизняних і закордонних морфологічних центрів і лабораторій. Це стало можливим у зв'язку з вивченням тканин ембріонів і плодів людини, в той час як багато інших вчених виконували дослідження на тваринах.

За досить короткий час кількість дослідників мікроциркуляторного русла на кафедрі значно зросла, і цією проблемою під керівництвом професора І.І. Бобрика почали займатися морфологи не тільки в Україні, але й за її межами. Виник і поступово розвинувся важливий науковий напрямок, склалася самобутня морфологічна школа.

Матеріали досліджень науковців кафедри анатомії людини Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця почали широко друкуватись у вітчизняних та закордонних виданнях. Результати, отримані В.Г. Черкасовим, О.О. Шевченко, А.І. Парахінім, були узагальнені і надруковані у фундаментальній монографії «Судинний ендотелій», яка вийшла за редакцією академіка В.В. Купріянова, професора І.І. Бобрика та професора Я.Л. Караганова у видавництві «Здоров'я» у 1986 р. Ця книга стала настільним посібником для багатьох науковців, які вивчають розвиток судин у нормі та при різних патологічних станах. За матеріалами наукових дослі-

джень кафедри випущена монографія “Розвиток кровоносних та лімфатичних судин” (1991), авторами якої є професори І.І. Бобрик, В.Г. Черкасов та О.О. Шевченко, в останній час надруковано близько 1000 наукових статей. Співробітниками кафедри було встановлено, що морфогенез органів людини проявляється послідовністю скоординованих морфологічних процесів, в результаті чого за рахунок формування клітинних ансамблів утворюються ділянки мікроциркуляторного русла і реалізується план просторової організації мікроциркуляторного русла. В цьому процесі особливу роль відіграє судинний ендотелій, який становить собою тканинну формацію, що відрізняється не тільки у різних судинах різних органів і навіть в різних судинах одного органу, але й протягом однієї і тієї ж судини. Саме ендотелій є першим структурним компонентом, який започатковує судинну стінку, тому в ангіології розрізняють поняття “первинний ангіогенез” (маючи на увазі утворення ендотеліальних клітин “de novo”, яким передують ангіобласти) та поняття “вторинний ангіогенез” (процес утворення нових судин шляхом росту із передуючого ендотелію). Відповідно сучасній концепції розробленій київськими анатомами для первинного ангіогенезу відповідає правило “omnis endothelium ex mesenchima”, а для вторинного – “omnis endothelium ex endothelium”. Дослідження науковців кафедри анатомії багаторазово доповідалися в європейських країнах, тричі на засіданні Європейського наукового товариства анатомів, в Болгарії, Польщі, на конгресах, з’їздах, наукових конференціях в Україні та багатьох країнах СНД.

Отже, майже за чотири століття, що минули з часу відкриття Азеллі лімфатичної системи, працями вітчизняних та зарубіжних вчених накопичено чималий об’єм наукового матеріалу з питань морфології лімфатичних судин та пов’язаних з ними вузлів. Проте, на сьогодні ще й досі залишається низка невіршених й дискусійних питань, розв’язання яких наблизить нас до ще більш значного співставлення раніше отриманих даних.

Література

1. Анатомія людини. У 3-х томах / А.С. Головацький, В.Г. Черкасов, М.Р. Сапін, А.І. Парахін : За ред. В.Г. Черкасова та А.С. Головацького. – В. : Нова Книга, 2009. – Т. 1. – 368 с.; Т. 2. – 456 с.; Т. 3. – 375 с.
2. Бобрик І.І. Развитие кровеносных и лимфатических сосудов / И.И. Бобрик, Е.А. Шевченко, В.Г. Черкасов. – К.: Здоров’я, 1991. – 206 с.
3. Борисов А.В. К методике исследования лимфатического русла / А.В. Борисов. // Вопросы функциональной анатомии сосудистой системы : Тез. докл. науч. конф., посв. памяти акад. Д.А. Жданова. – М. : Медицина, 1973. – С. 39-40.
4. Бородин Ю.И. Экспериментальное исследование лимфатического русла / Ю.И. Бородин, Л.В. Пупышев, П.М. Трясучев. – Новосибирск : Наука, Сибирское отделение, 1975. – 136 с.
5. Бубнова Н.А. Клинические аспекты лимфологии / Н.А. Бубнова, Р.П. Борисова // Актуальные вопросы общей хирургии. – Л. : 1988. – С. 103-108.
6. Выренков Ю.И. Актуальные проблемы лимфологии и ангиологии : Тез. докл. науч. конф. – М. : 1981. – С. 5-14.

7. Елисеев В.Г. Атлас микроскопического и ультрамикроскопического строения клеток, тканей и органов / В.Г. Елисеев, Ю.И. Афанасьев, Е.Ф. Котовский. – М. : Медицина, 1970. – 400 с.
8. Жданов Д.А. Функциональная анатомия лимфатической системы / Д.А. Жданов. – Г. : Медгиз, 1940. – 376 с.
9. Жданов Д.А. Общая анатомия и физиология лимфатической системы / Д.А. Жданов. – Л. : Медгиз, 1952. – 252 с.
10. Зербино Д.Д. Общая патология лимфатической системы / Д.Д. Зербино. – Киев: Здоров’я, 1974. – 167 с.
11. Куприянов В.В. Пути микроциркуляции / В.В. Куприянов. – Кишинев : Карта Молдовеняскя, 1969. – 260 с.
12. Сапін М.Р. Внеорганные пути транспорта лимфы / М.Р. Сапін, Э.И. Борзяк. – М. : Медицина, 1982. – 264 с.
13. Тихомиров М.А. Варианты артерий и вен человеческого тела в связи с морфологией сосудистой системы / М.А. Тихомиров. – Киев, 1900. – 364 с.
14. Чернышенко Л.В. Лимфатическая система в норме и патологии / Л.В. Чернышенко, А.А. Сушко. – Киев : Здоров’я, 1973. – 199 с.
15. Casley-Smith J.R. Lymph and Lymphatics / J.R. Casley-Smith // Microcirculation. – Baltimore-London-Tokyo, 1977. – Vol. 1. – P. 423-502.
16. Guill R.D. Peripheral lymphatic pressures in normal subjects / R.D. Guill, P. Byrne // Brit. J. Surg. – 1972. – Vol. 59, № 11. – P. 908.
17. Mislin H. The lymphangion. Lymphangiology / H. Mislin : Ed. by M. Foldi et J.R. Casley-Smith. – Stuttgart-N.Y., 1983. – P. 165-175.
18. Pippard C. Comparison of fluid transport system in lymphatics and veins / C. Pippard, I.C. Roddie // Lymphology. – 1987. – Vol. 20, № 4. – P. 224-229.
19. Reddy N.P. Lymph circulation: physiology, pharmacology and biomechanics / N.P. Reddy // Crit. Rev. Biomed. Eng. – 1986. – Vol. 14, № 1. – P. 45-91.

References

1. Anatomija ljudini. U 3-h tomah / A.S. Golovac'kij, V.G. Cherkasov, M.R. Sapin, A.I. Parahin : Za red. V.G. Cherkasova ta A.S. Golovac'kogo. – V. : Nova Kniga, 2009. – T. 1. – 368 s.; T. 2. – 456 s.; T. 3. – 375 s.
2. Bobrik I.I. Razvitie krovenosnyh i limfaticeskikh sosudov / I.I. Bobrik, E.A. Shevchenko, V.G. Cherkasov. – K.: Zdorov'ja, 1991. – 206 s.
3. Borisov A.V. K metodike issledovanija limfaticeskogo rusla / A.V. Borisov. // Voprosy funkcional'noj anatomii sodsi stoj sistemy : Tez. dokl. nauch. konf., posv. pamjati akad. D.A. Zhdanova. – M. : Medicina, 1973. – S. 39-40.
4. Borodin Ju.I. Jeksperimental'noe issledovanie limfaticeskogo rusla / Ju.I. Borodin, L.V. Pupyshv, P.M. Tjasuchev. – Novosibirsk : Nauka, Sibirskoe otdelenie, 1975. – 136 s.
5. Bubnova N.A. Klinicheskie aspekty limfologii / N.A. Bubnova, R.P. Borisova // Aktual'nye voprosy obshhej hirurгии. – L. : 1988. – S. 103-108.
6. Vyrenkov Ju.I. Aktual'nye problemy limfologii i angiologii : Tez. dokl. nauch. konf. – M. : 1981. – S. 5-14.
7. Eliseev V.G. Atlas mikroskopicheskogo i ul'tramikroskopicheskogo stroenija kletok, tkanej i organov / V.G. Eliseev, Ju.I. Afanas'ev, E.F. Kotovskij. – M. : Medicina, 1970. – 400 s.
8. Zhdanov D.A. Funkcional'naja anatomija limfaticeskoi sistemy / D.A. Zhdanov. – G. : Medgiz, 1940. – 376 s.
9. Zhdanov D.A. Obshhaja anatomija i fiziologija limfaticeskoi sistemy / D.A. Zhdanov. – L. : Medgiz, 1952. – 252 s.
10. Zerbino D.D. Obshhaja patologija limfaticeskoi sistemy / D.D. Zerbino. – Kiev: Zdorov'ja, 1974. – 167 s.
11. Kuprijanov V.V. Puti mikroциркуляци / V.V. Kuprijanov. – Kishenev : Kartja Moldovenjaskje, 1969. – 260 s.
12. Sapin M.R. Vneorgannye puti transporta limfy / M.R. Sapin, Je.I. Borzyak. – M. : Medicina, 1982. – 264 s.
13. Tihomirov M.A. Varianty arterij i ven chelovecheskogo tela v svjazj s morfologiej sosudistoj sistemy / M.A. Tihomirov. – Kiev, 1900. – 364 s.
14. Chernyshenko L.V. Limfaticeskaja sistema v norme i patologii / L.V. Chernyshenko, A.A. Sushko. – Kiev : Zdorov'ja, 1973. – 199 s.
15. Casley-Smith J.R. Lymph and Lymphatics / J.R. Casley-Smith // Microcirculation. – Baltimore-London-Tokyo, 1977. – Vol. 1. – P. 423-502.
16. Guill R.D. Peripheral lymphatic pressures in normal subjects / R.D. Guill, P. Byrne // Brit. J. Surg. – 1972. – Vol. 59, № 11. – P. 908.
17. Mislin H. The lymphangion. Lymphangiology / H. Mislin : Ed. by M. Foldi et J.R. Casley-Smith. – Stuttgart-N.Y., 1983. – P. 165-175.
18. Pippard C. Comparison of fluid transport system in lymphatics and veins / C. Pippard, I.C. Roddie // Lymphology. – 1987. – Vol. 20, № 4. – P. 224-229.
19. Reddy N.P. Lymph circulation: physiology, pharmacology and biomechanics / N.P. Reddy // Crit. Rev. Biomed. Eng. – 1986. – Vol. 14, № 1. – P. 45-91.

Реферат

МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ЛИМФАТИЧЕСКОЙ СИСТЕМЫ В ЕЁ ИСТОРИЧЕСКОМ АСПЕКТЕ

Дзевульська І.В., Маликов А.В.

Ключевые слова: лимфа, лимфатические сосуды, циркуляция, микроциркуляторное русло, инъекция, всасывание.

Статья освещает исторические аспекты исследований лимфатической системы. Они берут начало с давних времен и связаны с именами Гиппократ, Аристотеля, Эразистрата, Герофила, а позже, в период возрождения естественных наук, – с именами Везалия, Фаллопия, Евстахия. В работах древних исследователей упоминаются сосуды и узлы, содержащие прозрачную жидкость, или белую кровь, назначение которой длительное время оставалось неизвестным. Особое внимание акцентируется на исторических аспектах современной отечественной лимфологии. Одним из первых ее исследователей считается ученик профессора Тихомирова Ф.А. Стефанис (1902-1917). Ф.А. Стефанис произвёл систематизированное исследование лимфатических сосудов желудка, печени, почек; создал основы классификации лимфатических узлов брюшной полости и их связь с органами грудной полости. В настоящее время количество исследователей микроциркуляторного русла значительно возросло и эту проблему под руководством профессора И.И. Бобрика начали изучать морфологи не только на Украине, но и за ее пределами. Возникло и постепенно расширилось важное научное направление, сформировалась самобытная современная украинская морфологическая школа.

Summary

MORPHOLOGICAL AND FUNCTIONAL STUDIES OF LYMPHATIC SYSTEM IN ITS HISTORICAL ASPECTS

Dzevulska I.V., Malikov A.V.

Key words: lymph, lymphatic vessels, circulation, microcirculation, injection, absorption.

The article highlights the historical aspects of research of the lymphatic system. They originated from ancient times and can be associated with the names of Hippocrates, Aristotle, Erasistratos, Herophilus, and later, during the Renaissance of science with the names of Vesalius, Falloppio, Eustachio. In the works of ancient scholars, vessels and components containing clear liquid or white blood were mentioned, the purpose of which long remained unclear. Anatomical study of the lymphatic system with the use of injections was actively conducted by many scientists such as Azelli, Nuke, Stenon, Semmering (1801) and Stefanis (1902). Some injectable mass is still successfully used in our time. In the XVIII century the works of Hunter and Huston had a major relevance due to the fact that they were the first to use mercury injections in their studies of the lymphatic system. It was at that time that an important part of studying the functions of the lymphatic system was the observation, confirmed by many researchers, that certain substances that were injected into serous and synovial cavities and into the tissue, were absorbed by lymphatic capillaries. Mascagni (1787) and Bichat were the first to study the issue. They imagined serous cavities as large interim storage tanks. They proposed that the internal liquid, while leaving blood capillaries, is delayed for a while in the serous cavities, and then sucked into the lymphatic capillaries. The authors speculated that absorption occurs through the numerous holes that connect directly to the body cavity with a dense mesh of lymphatic capillaries of serous membranes. At that time atlases of the lymphatic system, written by Mascagni (1787), were already published. This theory, which was introduced during the reign of the doctrine of the open structure of the lymphatic system has been further developed in the works of Recklinghausen (1862.1863), Arnold (1874), Klein, Dybkovskiy (1866), Schweiger-Zeidel (1871) and other authors. In 1885 an atlas of the lymphatic system, written by Sappeya, was published.

Later, during the study of the lymphatic system, morpho-functional methods of research were applied, based on instructional techniques that had been developed before. The founder of the Soviet lymphology was the distinguished anatomist G.M. Iosyfov (1870-1933). His main works were devoted to the study of lymphatic vessels, using methods of injection. Iosyfov, for the first time, comprehensively investigated the composition, circulation and functions of lymph in the body, describing the morpho-functional role of the thoracic duct tank as a peripheral heart (1904.). It was he who created the theory of lymphatic collectors and published the monograph "The Lymphatic system of the person with a description of adenoids and organs lymphatic movement" (Tomsk, 1914., 1930), the former – in German.

Particular attention is paid to the historical aspects of the modern domestic lymphology. One of the first researchers is considered to be the student of Professor Tikhomirov - F. A. Stephens (1902-1917). F. A. Stephens made a systematic study of the lymphatic vessels of the stomach, liver, kidneys; created the foundations for the classification of lymph nodes of the abdominal cavity and their relationship with the organs of the thoracic cavity. The idea proposed by Stephens of the layer-by-layer arrangement of the lymphatic vessels of the abdominal cavity, was at that time thoroughly developed, and even today may contribute to a correct explanation of the directions of the outflow of lymph in the abdominal cavity. Data, obtained by F. A. Stephens, allowed him to complete the research about the anatomy of the lymphatic system that was contained in the writings of its most prominent researchers Krukshenk, Mascagni and

Sappee. A further principle of classification of lymph nodes was developed by Rouvière (1932), Syzganov (1932), Ogneviy (1936), Zhdanov (1945, 1952). F. A. Stephens prepared many unique specimens of the circulatory system, internal organs and was the founder of the academic anatomical Museum ("Systematic list of the specimens Museum at the Department of descriptive anatomy of the Kiev University", 1899).

In our time the number of researchers of the microvasculature movement increased significantly and this problem, under the guidance of Professor I. I. Bobryk, began engaging morphologist not only in Ukraine, but abroad as well. An important research area emerged and is gradually growing, the modern Ukrainian school of this research area is also developing.

ЛЕКЦІЇ

УДК 616-002.2:616.24

Пилипенко Н.О.

КЛИНИКО-ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ХРОНИЧЕСКИХ ОБСТРУКТИВНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЛЕГКИХ ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ГЕНЕЗА

Вищий державний навчальний заклад України

Харьковский национальный университет имени В. Н. Каразина

В настоящее время уровень возникновения профессиональных заболеваний является серьезной медицинской, социальной и экономической проблемой глобального масштаба. Индекс профессиональных заболеваний в Украине в 2014 году составил 1,29 на 10 тысяч рабочих. Значительная доля профессиональных заболеваний приходится на заболевания органов дыхания, связанные с пылью. Потенциально опасными отраслями, где работа способствует развитию хронических пылевых бронхитов, являются литейные, горнодобывающие, машиностроительные предприятия, строительство, сельское хозяйство и т.д. Пылевые частицы различной кристаллической структуры и химических свойств имеют разные типы взаимодействия с поверхностью фагоцитов, которые вызывают цитотоксичность различной степени.

Ключевые слова: хронические обструктивные заболевания легких, диагностика, лечение, профилактика.

На сегодня уровень профессиональной заболеваемости является серьезной медико-социальной и экономической проблемой глобального масштаба. По оценке Международной организации труда из 2,34 млн. смертей на рабочем месте 321000 происходит в результате несчастного случая. Причиной 2,02 млн. смертельных случаев в мире (или 5500 смертей в день) являются различные виды профессиональных заболеваний.

Если в течение последних пяти лет в Украине наблюдается положительная динамика снижения производственного травматизма, то ситуация относительно профессиональных заболеваний остается нестабильной, а их уровень высоким [1].

Показатель профессиональной заболеваемости в Украине в 2014 г. составил 1,29 на 10 тыс. работающих. Значительную долю профессиональных заболеваний составляют пылевые заболевания органов дыхания.

Потенциально опасными производствами, работа на которых способствует развитию хронического пылевого бронхита, считаются литейное производство, предприятия горнорудной, машиностроительной, строительной промышленности, сельское хозяйство и др.

Этиология и патогенез

Пылевым частицам различного кристаллического строения и химических свойств присущи различные типы взаимодействия с поверхностью фагоцитов, т. е. различная степень цитотоксичности [2]. Однако степень цитотоксичности пыли является далеко не единственной характеристикой ее патологических качеств. Еще одним важным свойством пыли является ее агрессивность. Высокая агрессивность определяется

либо высокой цитотоксичностью пыли, либо ее высокой концентрацией. Низкоагрессивная пыль, напротив, характеризуются либо низкой цитотоксичностью, либо низкой концентрацией [3]. Таким образом, высокоцитотоксичные пыли в низкой концентрации могут обладать малофиброгенными свойствами и вызывать хронический пылевой бронхит. Степень цитотоксичности пыли определяет характер экзогенного выброса активных форм кислорода (АФК) фагоцитами: при контакте лейкоцита с высокоцитотоксичными пылевыми частицами избыточное образование АФК наблюдается сразу, а при фагоцитозе низкоцитотоксичной пыли этот процесс развивается только в терминальном периоде жизни гипертрофированного кониофага. Эти два пути обуславливают различные механизмы удаления осевших в органах дыхания высоко- и низкоцитотоксичных пылевых частиц и неодинаковую локализацию вызываемых ими патологических изменений. Так, низкоцитотоксичная пыль (угольная и др.) удаляются главным образом внутри кониофагов по мукоцилиарному эскалатору респираторного тракта. Это обстоятельство приводит к развитию преимущественно хронического пылевого бронхита – бронхита выведения [4].

Фиброгенные свойства низкоцитотоксической пыли характеризуются не только ее взаимодействием с макрофагами, но и химической активностью компонентов, вызывающих повреждение бронхолегочных структур с последующим развитием диффузного склероза. Поражение бронхов и развитие патологического процесса в них может вызывать любая минеральная пыль, а характер выявляемых при этом бронхологических и гистологических поражений не зависит от вида вызвавшей их пыли. Кроме того, перибронхиальный склероз при бронхите является

следствием поражения бронхов, а не дальнейшим развитием интерстициального процесса. В.В. Косарев [5] высказал предположение, что при воздействии малофиброгенной пыли на интерстициальную ткань легких и бронхов развивается единый патологический процесс, соответствующий понятию «пылевая болезнь легких» как самостоятельной нозологической единицы, отличной от пневмокониоза. Последний развивается только от воздействия высокофиброгенной пыли. Многообразием состава и характера действия промышленных аэрозолей объяснялась возможность развития различных форм профессиональной бронхолегочной патологии, отличающихся патогенезом и клиническими проявлениями [6].

В соответствии с GOLD (2011), хроническое обструктивное заболевание легких (ХОЗЛ) в настоящее время определяется как «...заболевание, характеризующееся частично необратимым ограничением воздушного потока. Ограничение воздушного потока, как правило, носит неуклонно прогрессирующий характер и вызвано аномальной воспалительной реакцией легочной ткани на раздражение различными патогенными частицами и газами».

Основными диагностическими критериями ХОЗЛ являются:

– клинические – кашель, выделение мокроты, одышка;

– анамнестические – наличие факторов риска;

– функциональные – постбронходилатационный объем форсированного выдоха за 1 с (ОФВ1) менее 80% от должного в сочетании с отношением ОФВ1/жизненная емкость легких (ЖЕЛ) менее 70%. Воздействие профессиональных аэрополлютантов пылевой и химической этиологии рассматривалось в общетерапевтической и пульмонологической практике как один из ведущих факторов риска развития ХОЗЛ наряду с табакокурением, переохлаждением, наследственными факторами. В данный период проводилось достаточно большое количество исследований, результаты которых свидетельствовали о наличии патогенетической общности различных вариантов профессионального бронхита (хронического пылевого бронхита, хронического токсико-пылевого бронхита, хронического токсического бронхита) и ХОЗЛ в общетерапевтической и пульмонологической практике.

В настоящее время существование ХОЗЛ профессионального генеза (ПГ) признано мировым научным сообществом. Еще в 2002 г. в список профессиональных заболеваний стран-членов Международной организации труда (МОТ) был включен пункт «Хронические обструктивные заболевания легких» [7]. Последнее обновление списка профессиональных заболеваний МОТ было проведено 25 марта 2010 г. на 307-й сессии административного совета МОТ. Была изменена формулировка ХОЗЛ ПГ. Раздел 2.1. «Респираторные заболевания» был допол-

нен подразделом, в котором впервые были перечислены этиологические факторы профессиональной ХОЗЛ: «Хронические обструктивные заболевания легких, связанные с трудовой деятельностью и вызванные вдыханием угольной пыли, пыли каменоломен, древесной пыли, пыли от зерновых и сельскохозяйственных работ, пыли животного происхождения, текстильной, бумажной и других видов пыли, образующихся при трудовой деятельности». В настоящее время общепринятым в клинической практике специалистами по медицине труда является деление профессиональной патологии бронхиального дерева на 2 нозологические формы: профессиональный бронхит (occupational (industrial) bronchitis) и ХОЗЛ ПГ (occupational COPD) [8,9]. Такое разделение логично и обоснованно вследствие принципиальных различий в течении и исходах заболеваний: если больные хроническим необструктивным бронхитом представляют собой категорию практически никогда не утрачивающих профессиональной пригодности пациентов, то ХОБЛ – это болезнь с фатальным исходом.

В развитии ХОЗЛ ПГ важнейшую роль играют угнетение клеточного и гуморального иммунитета – локальное разрушение иммуноглобулинов, снижение уровня интерферона, лизоцима, лактоферрина, угнетение фагоцитарной активности нейтрофилов и альвеолярных макрофагов, активная продукция гистамина и других провоспалительных медиаторов, окислительный стресс, нарушение мукоцилиарного клиренса. В норме мукоцилиарный клиренс обеспечивается работой реснитчатого эпителия. Сигаретный дым, дефицит α_1 -антитрипсина, токсины микроорганизмов вызывают разрушение и уменьшение количества реснитчатых клеток, снижение активности ресничек. В ответ на это происходит гиперпродукция слизи бокаловидными клетками и железами подслизистого слоя, что оказывает негативное влияние. Меняется реология бронхиальной слизи: увеличиваются ее вязкость и адгезивность, снижается эластичность, что также способствует ухудшению мукоцилиарного клиренса, мукостаза, а значит - развитию микробной колонизации, нарушению бронхиальной проходимости, нарастанию дыхательной недостаточности [10]. Зстой бронхиального содержимого приводит к нарушению вентиляционно-респираторной функции легких, а неизбежное инфицирование – к развитию эндобронхиального или бронхолегочного воспаления. Кроме того, вязкий секрет, помимо угнетения цилиарной активности, может вызвать бронхиальную обструкцию вследствие скопления слизи в дыхательных путях. В тяжелых случаях вентиляционные нарушения сопровождаются развитием ателектазов. Трахеобронхиальная слизь в нормальных условиях обладает бактерицидным эффектом, т.к. содержит иммуноглобулины и неспецифические факторы защиты (лизоцим, трансферрин,

опсоныны и др.). Воспаление органов дыхания, как правило, сопровождается компенсаторным увеличением слизиобразования [11,12]. Изменяется и состав трахеобронхиального секрета: уменьшается содержание воды и повышается концентрация муцинов (нейтральных и кислых гликопротеинов), что приводит к увеличению вязкости мокроты. Отмечено, что чем выше вязкость слизи, тем ниже скорость ее продвижения по респираторному тракту. Увеличение вязкости бронхиального секрета способствует повышенной адгезии (прилипанию) патогенных микроорганизмов на слизистых респираторного тракта, что создает благоприятные условия для их размножения. Изменение состава слизи сопровождается и снижением бактерицидных свойств бронхиального секрета за счет уменьшения в нем концентрации секреторного иммуноглобулина А. В свою очередь, инфекционные агенты и их токсины оказывают неблагоприятное воздействие на слизистые дыхательных путей. Следовательно, нарушение дренажной функции бронхиального дерева может привести не только к вентиляционным нарушениям, но и к снижению местной иммунологической защиты дыхательных путей с высоким риском развития затяжного течения воспалительного процесса и способствовать его хронизации [13].

Диагностика. Согласно международным рекомендациям (GOLD, 2011), определяющим и объединяющим признаком всех стадий ХОЗЛ является снижение соотношения ОФВ1/ФЖЕЛ <70%, характеризующее ограничение экспираторного воздушного потока. Разделяющим признаком, позволяющим оценить степень тяжести (стадию) ХОЗЛ, служит значение показателя ОФВ1 (определяемого после назначения бронхолитических препаратов).

Стадия I: легкое течение ХОЗЛ. ОФВ1/ФЖЕЛ <70%. На этой стадии больной может не замечать, что функция легких у него нарушена. Обструктивные нарушения выражены незначительно – значение ОФВ1 >80% от должных величин.

Стадия II: среднетяжелое течение ХОЗЛ. ОФВ1/ФЖЕЛ <70%. При этой стадии пациенты обращаются за медицинской помощью в связи с одышкой или обострением заболевания. Обструктивные нарушения увеличиваются (50% < ОФВ1 <80% от должных величин). Отмечается усиление симптомов заболевания и одышки, появляющейся при физической нагрузке.

Стадия III: тяжелое течение ХОЗЛ. ОФВ1/ФЖЕЛ <70%. Характеризуется дальнейшим увеличением ограничения воздушного потока (30% < ОФВ, <50% от должных величин), нарастанием одышки, частыми обострениями.

Стадия IV: крайне тяжелое течение ХОЗЛ. ОФВ1/ФЖЕЛ <70%. На этой стадии качество жизни заметно ухудшается, а обострения могут быть угрожающими для жизни. Болезнь приобретает инвалидизирующее течение. Характери-

зуется крайне тяжелой бронхиальной обструкцией (ОФВ1 < 30% от должных величин или ОФВ1 <50% от должных величин при наличии дыхательной недостаточности).

Объяснение отсутствия бронхиальной обструкции в начальных стадиях ХОЗЛ ПГ – это недостаточная разрешающая способность применяемых аппаратов для исследования функции внешнего дыхания (ФВД) [14,15,16].

Своевременные и полные лечебные мероприятия являются залогом успешного лечения данной категории больных. Хронический необструктивный бронхит в фазе ремиссии либо не требует медикаментозной поддержки, либо вмешательство врача ограничивается назначением муколитической терапии, в отличие от хронических обструктивных заболеваний легких (ХОЗЛ) профессионального генеза (ПГ), при которой больной нуждается в постоянном лечении бронходилататорами, не гарантирующем ему полного купирования клинических симптомов и замедления прогрессирования болезни. В течение последнего десятилетия изменилось отношение к ХОЗЛ ПГ как к неизлечимому и быстро прогрессирующему заболеванию. Важным дополнением к современной формулировке заболевания стало положение о том, что «ХОЗЛ – это заболевание, которое можно предотвратить и лечить». Этим подчеркиваются позитивные перспективы для больных и врачей в отношении успеха проводимой терапии.

Профессиональная ХОЗЛ может долгие годы проявляться только одним симптомом – кашлем, которому больные не придают значения. Из-за этого лечение начинается поздно, когда уже появляется одышка, приводящая их к врачу.

Цели лечения профессиональной ХОЗЛ: снижение темпов прогрессирования заболевания, ведущего к нарастанию бронхиальной обструкции и дыхательной недостаточности; сокращение частоты и продолжительности обострений; повышение толерантности к физической нагрузке и улучшение качества жизни. Фармакотерапия ХОЗЛ, несомненно, должна быть комплексной. Необходимо обучение пациентов правильному пользованию препаратами. В соответствии с международными и национальными клиническими рекомендациями по ХОЗЛ (GOLD, 2011) медикаментозное лечение определяется стадией заболевания, тяжестью симптомов, выраженностью бронхиальной обструкции, наличием дыхательной или правожелудочковой недостаточности, сопутствующими заболеваниями. Бронходилататоры составляют базисную терапию, поскольку именно бронхиальная обструкция играет первостепенную роль в патогенезе и прогрессировании ХОЗЛ. Применение бронхолитиков позволяет уменьшить выраженность одышки и других симптомов ХОЗЛ примерно у 40% больных и увеличить переносимость (толерантность) физической нагрузки. Выбор той или иной группы бронхолитиков (М-

холинолитики, β_2 -агонисты и метилксантины), их комбинаций проводится для каждого пациента индивидуально. М-холинолитики блокируют мускариновые рецепторы гладкой мускулатуры трахеобронхиального дерева и подавляют рефлекторную бронхоконстрикцию, а также предотвращают опосредованную ацетилхолином стимуляцию чувствительных волокон блуждающего нерва при воздействии различных факторов (бронходилатирующий и профилактический эффект). Из данной группы широкое применение получили ипратропия бромид и тиотропия бромид (продолжительный препарат). β_2 -агонисты быстро воздействуют на бронхиальную обструкцию, улучшая самочувствие больных в короткие сроки. При длительном применении β_2 -агонистов к ним развивается резистентность, после перерыва в приеме препаратов их бронхорасширяющее действие восстанавливается. Снижение эффективности β_2 -адреностимуляторов и, как следствие, ухудшение бронхиальной проходимости связаны с десенситизацией β_2 -адренорецепторов и уменьшением их плотности вследствие длительного воздействия агонистов, а также с развитием синдрома «рикошета», характеризующегося резким бронхоспазмом. Синдром «рикошета» вызван блокадой β_2 -адренорецепторов бронхов продуктами метаболизма и нарушением дренажной функции бронхиального дерева из-за развития синдрома «замыкания легких». Противопоказаниями к применению β_2 -агонистов при ХОЗЛ являются повышенная чувствительность к любому компоненту препарата, тахикардии, пороки сердца, аортальный стеноз, гипертрофическая кардиомиопатия, декомпенсированный сахарный диабет, тиреотоксикоз, глаукома, угрожающий аборт. Особенно осторожно необходимо применять эту группу препаратов у пожилых пациентов с сопутствующей патологией сердца. Метилксантины присоединяют к терапии при недостаточной эффективности первых 2-х групп препаратов, они уменьшают системную легочную гипертензию и усиливают работу дыхательных мышц. При легком течении ХОЗЛ применяют ингаляционные бронходилататоры короткого действия «по требованию» (β_2 -агонисты и М-холинолитики). Ипратропия бромид назначают по 40 мкг (2 дозы) 4 р./сут, фенотерол – по 100–200 мкг до 4 р./сут. М-холинолитические препараты являются препаратами первого ряда в лечении ХОЗЛ, их назначение обязательно при всех степенях тяжести болезни. При среднетяжелом, тяжелом и крайне тяжелом течении приоритетным является длительное и регулярное лечение бронхолитиками. Преимущество отдается бронхолитикам длительного действия: тиотропия бромид 1 р./сут по 18 мкг через хандихалер, β_2 -агонисты длительного действия 2 р./сут. У больных с тяжелым и крайне тяжелым течением ХОЗЛ бронходилатационная терапия осуществляется специальными

ми растворами (фенотерола и ипратропия бромида) через небулайзер. Из препаратов ксантинового ряда применяют только пролонгированные теофиллины. У пациентов с ОФВ1 < 50% от должной величины (тяжелая и крайне тяжелая стадии ХОЗЛ) и повторяющимися обострениями (3 раза и более за последние 3 года) наряду с бронходилатационной терапией применяют дозированные ингаляционные глюкокортикостероиды (будесонид). Муколитики (мукорегуляторы, мукокинетики) показаны очень ограниченному контингенту больных со стабильной ХОЗЛ и применяются при наличии вязкой мокроты; они существенно не влияют на течение заболевания. Для профилактики обострения ХОЗЛ перспективно длительное применение муколитиков (N-ацетилцистеина, амброксола). При усилении одышки, увеличении количества мокроты и ее гнойном характере назначают антибактериальную терапию. Важным требованием к антимикробному химиопрепарату, назначаемому больным при инфекционно зависимом обострении ХОЗЛ ПГ, является минимальный уровень резистентности к нему основных этиологически значимых микроорганизмов. Особое значение микробная резистентность приобретает у больных с факторами риска (пожилой возраст, предшествующая терапия антибиотиками, наличие тяжелой сопутствующей патологии). Наиболее реальна проблема резистентности *S. pneumoniae* к пенициллинам и макролидам (перекрестная резистентность), а также рост частоты штаммов *H. influenzae* и *M. catarrhalis*, продуцирующих β -лактамазу. Разрушительное действие β -лактамаз может быть преодолено благодаря назначению защищенных аминопенициллинов (амоксциллин + клавулановая кислота). Препараты макролидов широко применяются при лечении инфекционно зависимых обострений ХОЗЛ ПГ. Азитромицин и другие макролиды современных генераций обладают клинически значимой активностью против *H. influenzae*. Они имеют приоритет при лечении острого бронхита, обострения ХОЗЛ у пациентов молодого возраста без серьезных сопутствующих заболеваний и выраженного нарушения бронхиальной проходимости. Психотропные препараты пожилым больным ХОЗЛ ПГ по поводу депрессии, тревоги, бессонницы следует применять с большой осторожностью в связи с их угнетающим действием на дыхательный центр. Назначение адренергических блокаторов противопоказано. При тяжелых формах профессиональной ХОЗЛ и развитии легочного сердца возникает необходимость в сердечно-сосудистой терапии с включением вазодилататоров, ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (сведения об их эффективности довольно противоречивы), антагонистов рецепторов ангиотензина II, диуретиков, дезагрегантов и других групп.

Больным с хронической дыхательной недостаточностью проводят постоянную кислородо-

терапию, которая пока остается единственным методом, способным снизить летальность при крайне тяжелой стадии ХОЗЛ. Показанием к систематической оксигенотерапии является снижение PaO_2 в крови до 60 мм рт. ст., снижение $SaO_2 < 85\%$ при стандартной пробе с 6-минутной ходьбой и $< 88\%$ в покое. Предпочтение отдается длительной (18 ч/сут) малопоточной (2–5 л/мин) кислородотерапии как в стационарных условиях, так и на дому [11]. При тяжелой дыхательной недостаточности применяются гелиево-кислородные смеси. Для домашней оксигенотерапии используются концентраторы кислорода, а также приборы для проведения неинвазивной вентиляции легких с отрицательным и положительным давлением на вдохе и выдохе. На всех стадиях течения процесса высокой эффективностью обладают физические тренирующие программы, повышающие толерантность к физической нагрузке и уменьшающие одышку и усталость.

Тренировка дыхательной мускулатуры достигается с помощью индивидуально подобранной дыхательной гимнастики. Возможно применение чрескожной электростимуляции диафрагмы. При выраженном полицистическом синдроме ($Hv > 155$ г/л) рекомендуется проведение эритроцитоза с удалением 500–600 мл деплазмированной эритроцитарной массы. В случае если проведение эритроцитоза технически невыполнимо, можно проводить кровопускание в объеме 800 мл с адекватным замещением изотоническим раствором хлорида натрия. В последние годы стали применяться хирургические методы лечения, в первую очередь редукция объема легкого, которая приводит к снижению одышки и улучшению легочной функции. Однако оперативная коррекция легочного объема считается паллиативной хирургической процедурой.

В системе профилактики особую роль играет проведение предварительных (при поступлении на работу) и периодических медицинских осмотров. Медицинскими противопоказаниями к работе в контакте с профессиональными аэрополлютантами пылевой и химической этиологии являются тотальные дистрофические заболевания верхних дыхательных путей, хронические заболевания бронхолегочного аппарата, искривление носовой перегородки, врожденные аномалии органов дыхания, хронические очаги инфекции. Большая роль в профилактике ХОЗЛ ПГ принадлежит дальнейшему совершенствованию технологических процессов, снижающих загрязнение воздуха рабочей зоны промышленными аэрополлютантами (снижение их концентрации в воздухе рабочей зоны). Большую роль играют наличие, исправность и регулярное использование коллективных средств защиты (прежде всего обеспечение эффективной работы проточно-вытяжной вентиляции), регулярное использование индивидуальных средств защиты (масок,

лепестков, респираторов).

С целью профилактики обострения ХОЗЛ ПГ во время эпидемических вспышек гриппа необходимо проведение вакцинации (уровень доказательности А). Показано, что гриппозная вакцина на 50% уменьшает тяжесть течения и смертность пациентов при обострении ХОЗЛ. Кроме того, отмечаются снижение частоты и выраженности обострений заболевания на фоне гриппозной инфекции, меньшая потребность в госпитализации, что свидетельствует о важности вакцинации пациентов с ХОЗЛ. Для профилактики обострений ХОЗЛ можно использовать пневмококковую вакцину, хотя данных о ее пользе пока недостаточно (уровень доказательности В). Все более широко обсуждается возможность применения комплексных лечебных вакцинных препаратов, представляющих собой либо лизаты, либо рибосомальные фракции микроорганизмов, наиболее часто вызывающих поражения органов дыхания. Особое место в профилактике ХОЗЛ ПГ занимают отказ от курения и профилактика инфекционных заболеваний дыхательных путей; устранение переохлаждений как дополнительных факторов риска развития заболевания у лиц, работающих в условиях воздействия пылевых и химических аэрозолей. Показаны общеукрепляющие средства, витаминотерапия, препараты иммуномодулирующего действия.

При подтверждении профессионального генеза ХОЗЛ больной направляется на МСЭ. Бюро МСЭ признает больного нетрудоспособным в своей профессии. Определяется степень утраты общей трудоспособности (при наличии медицинских оснований – группа инвалидности). Определяет нуждаемость в реабилитационных мероприятиях (реабилитационное, санаторно-курортное лечение, обеспечение лекарственными средствами для лечения ХОЗЛ ПГ и ее осложнений, средствами доставки (небулайзер) и контроля эффективности лекарственных средств (пикфлоуметр), при необходимости кислородотерапия – обеспечение кислородным концентратором), нуждаемость в профессиональном переобучении.

Реабилитационные мероприятия назначают при ХОЗЛ ПГ любой степени тяжести. Врач определяет индивидуальную программу реабилитации для каждого больного. Физическая реабилитация является важной частью ведения пациентов с ХОЗЛ ПГ, значительно улучшающей результаты проводимого лечения. В зависимости от тяжести, фазы болезни и степени компенсации дыхательной и сердечно-сосудистой систем программа включает коррекцию массы тела, физические тренировки, обучение пациентов, психосоциальную поддержку, физиотерапевтические процедуры, санаторно-курортное лечение.

Література

1. Васильева О.С. Воздействие факторов окружающей среды и хроническая обструктивная болезнь легких / О.С. Васильева // Пульмонология. – 2003. – № 6. – С. 1-4.
2. Григорьева Н.Ю. Хроническая обструктивная болезнь легких: новое о патогенетических механизмах / Н.Ю. Григорьева, А.Н. Кузнецов, Е. Г. Шарабрин // Современные технологии в медицине. – 2011. – №11. – С. 112-117.
3. Косарев В.В. Пылевое легкое, или пылевая болезнь легких / В.В. Косарев // Гигиена труда и профессиональные заболевания. – 2009. – № 8. – С. 34-39.6
4. Краснюк Е.П. Пылевые заболевания легких у рабочих промышленного производства Украины / Е.П. Краснюк // Український пульмонологічний журнал. – 2003. – № 4. – С. 3-16.
5. Ameille J. Occupational chronic obstructive pulmonary disease: a poorly understood disease / J. Ameille [et al.] // Rev. Mal. Respir. – 2006. – Vol. 23 (4). – P. 119-130.
6. Aggarwal V. Cytokines: from clone to clinic / V. Aggarwal, T. Pocsik // Arch. Biochem. and Biophys. – 2012. – № 292. – P. 335-345.
7. Bacon K.B. Activation of dual T cell signaling pathways by the chemokine RANTES / K.B. Bacon, A.B. Premack, P.Y. Gardner // Science. – 2005. – № 269. – P. 1727-1729.
8. Bargellini A. Selenium toxicity in soil-plant-animal study / A. Bargellini, P. Borella, V. Solfrini // J. Trace Elem. Exp. Med. – 1995. – Vol. 8, № 2. – P. 68-69.
9. Begin R. Asbestosrelated diseases / R. Begin // Occupational Lung Diseases. – 2009. – Vol. 4. – P. 158-178.
10. Belardeli F. Role of interferons and others cytokines in regulation of the immune respons / F. Belardeli // Asta Pathol. Microbiol. Immunol. Scand. – 2005. – Vol. 103, № 3. – P. 161-179.
11. Bhowmik A. Cytokines in induced sputum during exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease / A. Bhowmik, T. Seemungal, R. J. Sapsford. [et al.] // Ibid. – 2008. – № 3. – P. 1642-1653.
12. Burge P.S. Occupation and chronic obstructive pulmonary disease (COPD) / P.S. Burge // Eur. Respir. J. – 2004. – № 7 – P. 1032-1034.
13. Rapoport S.I. Production of active oxygen species by leucocytes and ulcer disease / S.I. Rapoport Kogan, M.B. Khutichivili // Digestion. – 2008. – Vol. 59, № 3. – P. 102-105.
14. Rennard S. Rathophysiological mechanisms of COLД / S. Rennard // Eur. Resp. Rev. – 2007. – Vol. 91 – P. 2-8.
15. Seaton A. Silicosis. / A. Seaton // Occupational Lung Diseases. – 2005. – Vol. 75. – P. 222-227.
16. Trupin L. The occupational burden of chronic obstructive pulmonary disease / L. Trupin [et al.] // Eur. Respir. J. – 2003. – Vol. 22 (3). – P. 462-469.

References

1. Vasil'eva O.S. Vozdejstvie faktorov okružhajushhej sredy i hronicheskaja obstruktivnaja bolez'n' legkih / O.S. Vasil'eva // Pul'monologija. – 2003. – № 6. – S. 1-4.
2. Grigor'eva N.Ju. Hronicheskaja obstruktivnaja bolez'n' legkih: novoe o patogeneticheskikh mehanizmah / N.Ju. Grigor'eva, A.N. Kuznecov, E. G. Sharabrin // Sovremennye tehnologii v medicine. – 2011. – №11. – S. 112-117.
3. Kosarev V.V. Pylevoe legkoe, ili pylevaja bolez'n' legkih / V.V. Kosarev // Gigena truda i professional'nye zabolevanija. – 2009. – № 8. – S. 34-39.6
4. Krasnjuk E.P. Pylevye zabolevanija legkih u rabochih promyshlennogo proizvodstva Ukrainy / E.P. Krasnjuk // Ukrains'kij pul'monologichnij zhurnal. – 2003. – № 4. – S. 3-16.
5. Ameille J. Occupational chronic obstructive pulmonary disease: a poorly understood disease / J. Ameille [et al.] // Rev. Mal. Respir. – 2006. – Vol. 23 (4). – P. 119-130.
6. Aggarwal V. Cytokines: from clone to clinic / V. Aggarwal, T. Pocsik // Arch. Biochem. and Biophys. – 2012. – № 292. – P. 335-345.
7. Bacon K.B. Activation of dual T cell signaling pathways by the chemokine RANTES / K.B. Bacon, A.B. Premack, P.Y. Gardner // Science. – 2005. – № 269. – P. 1727-1729.
8. Bargellini A. Selenium toxicity in soil-plant-animal study / A. Bargellini, P. Borella, V. Solfrini // J. Trace Elem. Exp. Med. – 1995. – Vol. 8, № 2. – P. 68-69.
9. Begin R. Asbestosrelated diseases / R. Begin // Occupational Lung Diseases. – 2009. – Vol. 4. – P. 158-178.
10. Belardeli F. Role of interferons and others cytokines in regulation of the immune respons / F. Belardeli // Asta Pathol. Microbiol. Immunol. Scand. – 2005. – Vol. 103, № 3. – P. 161-179.
11. Bhowmik A. Cytokines in induced sputum during exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease / A. Bhowmik, T. Seemungal, R. J. Sapsford. [et al.] // Ibid. – 2008. – № 3. – P. 1642-1653.
12. Burge P.S. Occupation and chronic obstructive pulmonary disease (COPD) / P.S. Burge // Eur. Respir. J. – 2004. – № 7 – P. 1032-1034.
13. Rapoport S.I. Production of active oxygen species by leucocytes and ulcer disease / S.I. Rapoport Kogan, M.B. Khutichivili // Digestion. – 2008. – Vol. 59, № 3. – P. 102-105.
14. Rennard S. Rathophysiological mechanisms of COLД / S. Rennard // Eur. Resp. Rev. – 2007. – Vol. 91 – P. 2-8.
15. Seaton A. Silicosis. / A. Seaton // Occupational Lung Diseases. – 2005. – Vol. 75. – P. 222-227.
16. Trupin L. The occupational burden of chronic obstructive pulmonary disease / L. Trupin [et al.] // Eur. Respir. J. – 2003. – Vol. 22 (3). – P. 462-469.

Реферат

КЛІНІКО-ДІАГНОСТИЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ХРОНІЧНИХ ОБСТРУКТИВНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ ЛЕГЕНЬ ПРОФЕСІЙНОГО ГЕНЕЗУ Пилипенко Н.О.

Ключові слова: хронічні обструктивні захворювання легень, діагностика, лікування, профілактика.

В даний час рівень виникнення професійних захворювань є серйозною медичною, соціальною та економічною проблемою глобального масштабу. Індекс професійних захворювань в Україні в 2014 році склав 1,29 на 10 000 робітників. Значна частка професійних захворювань припадає на захворювання органів дихання, пов'язаних з пилом. Потенційно небезпечними галузями, де робота сприяє розвитку хронічних пилових бронхітів, є ливарні, гірничодобувні, машинобудування та будівництва, сільськогосподарства і т.д. Пилові частинки різної кристалічної структури і хімічних властивостей мають різні типи взаємодії з поверхнею фагоцитів, які викликають цитотоксичність різного ступеня.

Summary

CLINICAL DIAGNOSTIC FEATURES OF CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE OF PROFESSIONAL GENESIS Pylypenko N. O.

Keywords: chronic obstructive pulmonary disease, diagnosis, treatment, prophylaxis.

At present, the level of occurrence of occupational diseases is a serious medical, social and economic problem worldwide. The index of occupational diseases in Ukraine in 2014 amounted to 1.29 per 10 thousand of workers. A significant proportion of occupational diseases is made up of respiratory diseases caused by the exposure to dust. Potentially hazardous industries, where workers are observed to develop chronic dust bronchitis more often include foundries, mining, engineering and construction industries, agriculture, etc. Dust particles of different crystal structure and chemical properties produce different types of interaction with the surface of phagocytes, which cause varying degrees of cytotoxicity.